Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

MORPHOLOGISCHE UND LABORCHEMISCHE VERÄNDERUNGEN BEI VERSCHIEDENEN GALLENGANGANASTOMOSEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG NIESWANDT
aus Neustadt/Holstein

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0110

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

MORPHOLOGISCHE UND LABORCHEMISCHE VERÄNDERUNGEN BEI VERSCHIEDENEN GALLENGANGANASTOMOSEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG NIESWANDT
aus Neustadt/Holstein

1986

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G.-E. Müller
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Hartmann

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Versuchsanordnung und Ergebnisse	3
1.	Material und Methodik	3
1.1.	Versuchstiere	3
1.2.	Narkoseverfahren	4
1.2.1.	Verwendete Medikamente	7
1.3.	Die bakteriologische Untersuchung	12
1.4.	Die pathologisch-histologische Untersuchung	12
1.5.	Die laborchemische Untersuchung	13
1.6.	Die Technik der Gallenganganastomosen	20
2.	Ergebnisse	23
2.1.	Choledocho-Choledochostomie	23
2.2.	Choledocho-Jejunostomie	31
2.3.	Cholezysto-Jejunosotmie	39
2.4.	Choledocho-Cholezysto-Choledochostomie	47
2.5.	Nahtfreie Choledocho-Jejunostomie	55
3.	Diskussion	63
3.1.	Choledocho-Choledochostomie	63
3.2.	Choledocho-Cholezysto-Choledochostomie	64
3.3.	Cholezysto-Jejunostomie	65
3.4.	Choledocho-Jejunostomie	65
3.5.	Nahtfreie Choledocho-Jejunostomie	66
3.6.	Fortführende Diskussion	67
4.	Zusammenfassung	71
C.	Tabellen	73
D.	Literaturverzeichnis	79

A. E I N L E I T U N G

Eines der Hauptprobleme der orthotopen Lebertransplantation beim Menschen ist die Rekonstruktion des Gallengangsystems. Wie ein roter Faden zieht sich durch die Veröffentlichungen über Lebertransplantationen die Klage über den Mißerfolg, eine zufriedenstellende Galleableitung zu etablieren und zu erhalten (36, 37). Die meisten der frühen und auch ein Teil der späten Todesfälle nach Lebertransplantationen sind durch technische Komplikationen verursacht gewesen, die häufig in Verbindung standen mit der Schwierigkeit, eine ausreichende Galleableitung zu erreichen (36).

Die erste Lebertransplantation beim Menschen erfolgte 1963 durch Starzl. Bei den ersten Empfängern (die mit Gallengangsatresie nicht betrachtet) wurde die Choledocho-Choledochostomie über eine T-Drainage zur Anastomosierung angewandt. Die Methode wurde aber wegen des häufigen Auftretens von Gallefisteln verlassen. Bevorzugte Methode wurde dann die Cholezysto-Duodenostomie nach Ligatur des Ductus choledochus. Um das Transplantat möglichst weit vom Strom des Darminhaltes wegzuhalten, wurde die Cholezysto-Jejunostomie mit Roux-Y-Schlinge seit 1973 angewandt. Als Alternative wurde die Choledocho-Jejunostomie mit ausgeschalteter Roux-Y-Schlinge eingesetzt (48).

Die Bewertung dieser unterschiedlichen Anastomosen fällt schwer, da die Lebertransplantationen an kritisch Kranken unterschiedlichen Alters bei intensiver medizinischer Nachbehandlung vorgenommen wurden. Auch die in der Literatur beschriebenen Anastomosen bei Tieren können nicht direkt verglichen werden, da unterschiedliche Tierspezies verwandt wurden und gleichzeitig Allo- oder Autotransplantationen der Leber durchgeführt wurden. Daher erschien es sinnvoll, an einer Anzahl von Göttinger Miniaturschweinen unter identischen Bedingungen nur den Gallengang mit unter-

schiedlichen Techniken zu anastomosieren ohne die Interferenz einer gleichzeitig durchgeführten Lebertransplantation. Diese bislang gebräuchlichen Anastomosenarten, die bei Calne (5), Müller (31) und Starzl (48) beschrieben sind, sollen gegenübergestellt werden. Anhand von morphologischen, bakteriologischen und laborchemischen Daten soll die Frage beantwortet werden, welche Anastomosenform die Galle sicher in das Intestitium ableiten kann und zur Anwendung bei der orthotopen Lebertransplantation geeignet erscheint.

B. VERSUCHSANORDNUNG UND ERGEBNISSE

1. Material und Methodik

1.1. Versuchstiere

Für unsere Untersuchungen standen uns 20 Göttinger Miniaturschweine zur Verfügung. Diese Tiere waren drei Monate alt und wogen 14 bis 20 kg.

Die erreichte geringe Variabilität dieser Rasse ermöglicht es, aussagekräftige Untersuchungen auch mit Parametern anzustellen, die, wie die Enzyme, bei Schweinen stark schwanken können.
Die geringe Größe der Tiere erlaubt eine leichte Haltung und Fütterung. Besondere Vorrichtungen und Sicherheitsvorkehrungen beim Umgang mit den Tieren sind deshalb nicht erforderlich. Die anatomischen Strukturen sind allerdings groß genug, um in ähnlicher Technik wie beim Menschen zu operieren. Die Körperorgane sind wie bei anderen Kleinzüchtungen relativ groß (9).

Die wiederholten Blutentnahmen aus der Vena subclavia gestalteten sich am narkotisierten Tier unproblematisch. Die Göttinger Miniaturschweine sind nicht wie andere Schweinerassen für die Maligne Hyperthermie, die durch Stress und Medikamente ausgelöst werden kann (14, 43), empfindlich.

Die besondere Eignung dieser Schweinerasse liegt für unsere Versuche auch darin, daß das Göttinger Miniaturschwein nicht wie andere Schweinerassen nach allen größeren abdominellen Operationen in einem hohen Prozentsatz eine Cholangitis entwickelt (21).

1.2. Narkoseverfahren

Die Vorbereitung der Göttinger Miniaturschweine auf die Operation und die Narkose bestand in einer 36-stündigen Nahrungskarenz und - etwa 1,5 Stunden vor Operationsbeginn - in der Prämedikation mit Atropin 0,5 mg und Stresnil^{R} 2 mg je kg Körpergewicht i.m. in die Glutealregion.

Nachdem die Tiere sich beruhigt hatten, wurden sie eingefangen und in ausgepolsterten Kisten in den Tier-OP gefahren.

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Ketanest^{R} als Mononarkotikum. 10 - 15 mg Ketanest^{R} pro kg Körpergewicht wurden den Tieren i.m. in die Nacken- oder Glutealregion verabreicht. Damit die Tiere nicht zu sehr beunruhigt wurden, erfolgte diese Gabe noch in der Transportkiste. Nach 3 bis 5 Minuten waren die Tiere in der Regel eingeschlafen und konnten ohne Gewaltanwendung in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert werden. Das Anlegen einer intravenösen Kanüle (Butterfly oder Teflonkanüle 20 G) in eine Ohrvene erfolgte ebenfalls zu diesem Zeitpunkt.

Die Narkose wurde mit einem Gasgemisch vertieft, das O_2 : N_2O im Verhältnis 1 : 2 enthielt und Halothan^{R} in einer Konzentration von bis zu 3 Vol% in der Anflutungsphase. Die Gase wurden in Spontanatmung oder assistiert über eine Maske zugeleitet, die aus einem am verschlossenen Ende aufgeschnittenen Atembeutel hergestellt wurde und die dem Tier über den Rüssel gestreift und mit einer Hand fixiert wurde. Die intratracheale Intubation erfolgte in ausreichend tiefer Narkose (Stadium III_3 bis III_4), in der eine Intubation

ohne Relaxans möglich ist bei allerdings stark deprimierter Spontanatmung und fehlenden Abwehrreaktionen auf Schmerz, was auch die Narkosetiefe abzuschätzen half. (Bei Halothannarkosen können die im Stadium III_2 noch erhaltenen Larynxreflexe bei Intubationsversuchen einen Laryngospasmus verursachen.) Die noch erhaltene Spontanatmung ermöglichte es, sich für die Orientierung bei der Laryngoskopie ausreichend Zeit zu lassen, die beim Schwein durch die anatomischen Verhältnisse wie langer Rüssel, kräftige Zunge, den großen Abstand zwischen Epiglottis und Glottis "ungewöhnlich schwierig ist" (43). Schmitz et al. (43) berichten, daß Läuferschweine auf nur kurzdauernde Hypoxien mit kardialen Symptomen reagieren. Allerdings wurden dort die Tiere nicht mit Atropin prämediziert, sondern nur mit einem Phenothiazin. Bei der oft intensiven vagalen Stimulation durch die Laryngoskopie erscheint ein Vagolytikum gerade bei der Narkose beim Schwein notwendig zu sein. Bedrohliche kardiale Depressionen haben wir in der Einleitungsphase und den zum Teil schwierigen Intubationen (oft mehrere Intubationsversuche) nicht beobachtet. Atropin half, die unangenehm gesteigerte Salivation nach der Prämedikation mit Stresnil^R und der Einleitung mit Ketanest^R zu verringern. Daß auch die von Schmitz (43) durchgeführte Relaxation mit Succinylcholin in Verbindung mit einer Hypoxie oder bei zu rascher Gabe kardiale Symptome wie Bradykardie und Arrhythmie verursachen kann, ist zumindest beim Menschen bekannt und kann durch die Gabe von Atropin verhindert werden.

Zur endotrachealen Intubation wurde ein modifiziertes Laryngoskop nach Magill benutzt, dessen

aus Acryl bestehender gerader Spatel ca. 25 cm lang ist und ein Niederdrücken des Kehldeckels, der in Atemstellung hinter dem Gaumensegel liegt, (2) ermöglicht. Da die Unterseite des Kehldeckels vom Nervus vagus innerviert wird, kommt es bei dieser Art der Laryngoskopie bei zu flacher Narkose zum Auslösen vagaler Reflexe. Unter direkter Sicht wurde ein Einmaltubus (Ch 26 - 28) in die Stimmritze eingeführt und vorgeschoben. Durch die Länge des Rüssels bedingt, ist es nicht wie beim Menschen möglich, den Tubus von lateral vorzuschieben, um die Sicht auf die Stimmritze während des Vorführens des Tubus möglichst nicht zu verlegen. Fehlintubationen erfolgen meist dann, wenn durch den geringen Blickwinkel der Tubus den Blick auf die Stimmritze verdeckt und nach dorsal in den Ösophagus abgleitet. Nach dem Einführen wird der Tubus mit einer Einmalspritze geblockt und mit einer Peanklemme der Aufblasschlauch gesichert. Durch Auskultation über beiden Lungen wird die richtige Lage des Tubus kontrolliert. Eine zusammengerollte Mullbinde wird als Beißschutz zwischen Unter- und Oberkiefer gelegt und zusammen mit dem Tubus am Unterkiefer verklebt.

Die Beatmung während der Operation erfolgte mit einem Bennet Respirator und intermittierender positiver Druckbeatmung. Die Halothan-Konzentration betrug je nach Operationserfordernis 0,5 - 0,8 Vol% in einem 2 : 1 Gemisch von N_2O und O_2.

Die bei (14, 43) beschriebene Maligne Hyperthermie des Schweines während der Narkose beobachteten wir bei keinem unserer Tiere. Eine ausreichende Beatmung der Tiere in tiefer Narkose ist nur durch eine

endotracheale Intubation gewährleistet. Besonders unter Halothan^{R} führen hypoxische Zustände - wie sie bei Spontanatmung leicht auftreten können - fast regelmäßig zu kardialen Arrhythmien. So hatte Marshall (29) nach Intubation bei 15 Tieren keine mit der Narkose in Zusammenhang stehende tödliche Komplikation zu verzeichnen im Gegensatz zu einer Mortalität von 10 % bei nicht intubierten Tieren.

1.2.1. Verwendete Medikamente

Wichtig im Hinblick auf die Anwendung der Ergebnisse unserer Untersuchung bei Lebertransplantationen sind die Wirkungen und Stoffwechselwege der zur Narkose verwendeten Medikamente.

Das Parasympatholytikum Atropin wird fast zur Hälfte innerhalb von 24 Stunden über die Niere ausgeschieden. Nur ein Teil wird in der Leber durch Esterhydrolyse verstoffwechselt. Die Wirkung auf die Verdauungsorgane besteht in einer Hemmung von Motilität und Sekretion. Die systemische Wirkung von Atropin beträgt nur 4 Stunden (am Auge bei lokaler Gabe 7 - 10 Tage!) (12). Einen Einfluß auf die Sekretion von Galle und Pankreassaft soll Atropin nicht haben. Die Wirkung auf den Ductus choledochus ist mäßig relaxierend. Eine Tonuszunahme des Sphincter Oddi, wie sie beim Pylorus beobachtet wird, ist nach Atropingabe nicht bekannt (51). Nachteilige Folgen für die Gallengangsanastomosen sind also nicht zu befürchten.

Stresnil^{R} (Azaperon) ist ein Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophenone, das zur Sedation und Prämedikation in der Veterinärmedizin hauptsächlich bei verschiedenen Schweinerassen eingesetzt wird

und dem in der Humanmedizin verwendeten Butyrophenon Droperidol ähnlich ist. Es hat beim Schwein eine schnell einsetzende, lang anhaltende und regelmäßig eintretende sedative Wirkung (2). Die Spontanaktivität der Versuchstiere wird herabgesetzt, sie gleiten in einen schlafähnlichen Zustand, aus dem sie aber durch verschiedene Reize unterschiedlich stark aufgeschreckt werden können. Durch Antreiben können sie zum Aufstehen veranlaßt werden, dem ein rasches Wiederablegen folgt (23). Die Wirkung nach i.m.-Injektion setzt nach etwa 10 Minuten ein. Nach Lang (23) soll es auch nach therapeutischen Dosen von Azaperon zu paradoxen Reaktionen kommen können. Besonders dann, wenn die Tiere zwischen beginnender und tiefer Sedierung plötzlichen Reizen ausgesetzt sind. Ähnliche - psychotische - Reaktionen sind in der Humanmedizin von dem Butyrophenon Droperidol (in Thalamonal^{R}) bekannt. Paradoxe Reaktionen konnten wir bei unseren Versuchstieren nicht beobachten. Andere Untersucher (11, 4, 16) schreiben dem Azaperon in therapeutischen Dosen keine paradoxen Reaktionen zu. Von den berichteten Nebenwirkungen wie Temperaturabfall, Atemfrequenzverlangsamung und Speichelfluß (23) trat nur das Speicheln, das auch durch Ketanest^{R} verstärkt wird, unangenehm in Erscheinung. Von Vorteil war die die Ohrvenen erweiternde Wirkung (4).

Verglichen mit anderen Butyrophenonen wird Azaperon schnell verteilt und ausgeschieden. Die höchste Konzentration im Blut und in der Leber wird etwa eine halbe Stunde nach s.c. Gabe erreicht. In der Leber finden sich dann etwa 10 % der zugeführten Dosis. Für die Elimination scheint die Metabolisierung zu Azaperol in der Leber der begrenzende Faktor zu sein, da der Spiegel in der Leber nicht proportio-

nal der zugeführten Dosis steigt. Nach 8 Stunden findet sich noch ein Plasmaspiegel von 10 % Azaperon und Metaboliten, wobei unverändertes Azaperon nur $\frac{1}{20}$ der Gesamtradioaktivität der radioaktiv zugeführten Substanz ausmacht (20).

Welche Bedeutung den Metaboliten und besonders dem Azaperol zukommt, ließ sich aus der mir zugänglichen Literatur nicht erschließen. Vor dem Hintergrund der Tatsache, daß Butyrophenonen noch nach dem Absetzen reversible hepatozelluläre Veränderungen, die mit einem Enzymanstieg verbunden sind (13) zugeschrieben werden, muß der Einsatz bei experimentellen Untersuchungen am Leber-Galle-System genau geprüft werden.

Ketanest^{R} erwies sich für unsere Zwecke als geeignetes Einleitungsnarkotikum, das i.m. zur schnelleren Resorption in mehreren Depots als 5-prozentige Lösung gespritzt wurde. Nach 2 - 7 Minuten war die Anästhesie bei den Schweinen ohne Exzitation eingeleitet und ohne Gewaltanwendung konnten die Tiere unter der kataleptisch, analgetisch und anästhetisch wirkenden Substanz auf den OP-Tisch gelegt und für die Operation vorbereitet werden. Das Fehlen einer erkennbaren Atemdepression und die erhaltenen Reflexe des Pharynx und Larynx machten Ketanest^{R} in der Phase der Vorbereitung (intravenöser Zugang, Fixieren, Rasieren) auch für in der Anästhesie wenig Geübte zum leicht anzuwendenden Einleitungsnarkotikum. Für die Blutentnahmen, die zum Teil in rascher Folge postoperativ durchgeführt wurden, war wichtig, daß unter Ketanest^{R} kein kumulativer Effekt oder eine Toleranzentwicklung auftrat.

Die Wirkdauer beträgt bei ausreichender Einleitungsdosis etwa 5 - 10 Minuten. Diese Zeit war meist für die Vorbereitungen ausreichend, und die Vertiefung der Narkose mit volatilen Narkosemitteln schloß sich an.

Ketanest^{R} besitzt keine Organtoxität. "Nach tierexperimentellen Untersuchungen konnte keine signifikante Zunahme einer Leberzellmikrosomenaktivität (Enzyminduktion) festgestellt werden" (1). Eine Stimulation der Kreislaufreflexe ist wahrscheinlich durch eine zentrale Kreislaufstimulation bedingt. Unangenehm war die unter Ketanest^{R} stark gesteigerte Salivation. Durch den gesteigerten Muskeltonus kann die Intubation erschwert sein, wenn nicht durch Halothan^{R} ein ausreichend tiefes Narkosestadium erreicht ist. Ein Erbrechen unter Ketanest^{R} konnten wir nicht beobachten. Ketanest^{R} führt in der Leber zu weniger wirksamen Bestandteilen demethyliert. Die Elimination erfolgt im Urin, wobei 70 % in 24 Stunden und 95 % in 5 Tagen ausgeschieden sind (35).

Unter Ketanest^{R} ist eine signifikante Veränderung von Laborwerten insbesondere GOT, GPT nicht zu erwarten (24).

Halothan^{R}, das als Auslöser der sogenannten Halotanhepatitis gilt, muß im Zusammenhang mit Experimenten beim Schwein zur Lebertransplantation besonders beachtet werden. Diese dem Halothan^{R} zugeschriebene Leberschädigung scheint als immunpathologischer Vorgang nur beim Menschen und nur bei Wiederholungsnarkosen zu beobachten zu sein. Ein reproduzierbares, eindeutiges Tiermodell fehlt bisher allerdings. Es läßt sich spekulieren, daß

das seltene Auftreten dieser Erscheinung seine Ursache in individuellen Eigenarten des immunologischen Systems hat (49). Wenn Halothan^{R} bei bestimmten Individuen sensibilisierend wirkt, dürften immunsuppressive Maßnahmen in Verbindung mit einer Lebertransplantation eher zu einer Unterdrückung dieser immunologischen Reaktion führen.

Ein anderer, für diese Arbeit wichtiger Aspekt ist eine mögliche Beeinflussung der Laborparameter durch die Anwendung von Halothan^{R}. Rietbrock zeigt (40), daß bei einer Leber, die nicht durch eine zusätzliche Belastung mit Phenobarbital einem erhöhten Arzneimittelumsatz ausgesetzt ist, Halothan^{R} allein nicht zu einer Erhöhung der Werte von GOT, GPT und AP im Plasma von Ratten führt. Erst eine gleichzeitige Belastung mit Phenobarbital führt zu einer Erhöhung von GOT und GPT auch bei einmaliger Halothanexposition. Die AP steigt erst unter Dauerbelastung mit Halothan^{R} und Phenobarbital an. Bei unseren Versuchen wurde auf die Gabe eines Barbiturates zur Narkoseeinleitung verzichtet. Wie eine Exposition von Halothan^{R} und dem von uns zur Einleitung verwendeten Ketamin die Transaminasen beeinflußt, ist in der Literatur meines Wissens nicht beantwortet. Zwar wird das zur Narkoseeinleitung verwendete Ketamin intraoperativ ebenso wie Phenobarbital durch Verdrängung vom Cytochrom-P-450-System kaum abgebaut, postoperativ nach Wegfallen der Hemmung durch Halothan^{R} aber normal schnell. So lassen sich Narkosen mit niedrigeren Halotahnkonzentrationen führen, ohne daß mit einer sehr verlängerten Aufwachphase gerechnet werden muß (19).

1.3. Die bakteriologische Untersuchung

Das Gallepunktat und der Dünndarmabstrich wurden sofort nach dem Eröffnen der Bauchhöhle bei der Anlage der Anastomose und bei der Relaparotomie unter sterilen Bedingungen gewonnen. Zunächst wurden die Proben auf flüssige Anreicherungsmedien geimpft: Auf Blutagar, in dem alle Keime wachsen und auf thioglykolathaltige Boullion zur Anreicherung obligat anaerober Mikroorganismen.

Zur Differenzierung und Bestimmung der angereicherten Keime wurden in sogenannten bunten Reihen die biochemische Aktivität der überimpften Bakterien bestimmt. Zur Kultur gramnegativer Darmbakterien diente (fester) Endoagar, in dem durch laktosespaltende Keime (z.B. Koli) eine Rotfärbung erfolgt. Der weiteren Differenzierung und der Keimzahlbestimmung dienten C.L.E.D.-Platten, Kligler-Schrägagar, Citratagar und weitere Nährböden für harnstoff- und tryptophanspaltende Bakterien.

1.4. Die pathologisch-histologische Untersuchung

Bei der Sektion wurden von allen 20 Versuchstieren zentrales und peripheres Lebergewebe und die Gallengangsanastomose entnommen. Die Präparate wurden zu 5µ dicken Längs- und Querschnitten verarbeitet und in Hämatoxilin-Eosin und van Gieson-Färbung beurteilt.

Die histologische Untersuchung bewertete den Erhalt des Läppchenaufbaus der Leber, die Verteilung und Veränderung des Bindegewebes, den Zustand der Leberzelle und der Kuppfer'schen Sternzellen, die Lage und Art entzündlicher Infiltrate, den Zustand der

Gefäße und der intrahepatischen Gallengänge. Bei der Beurteilung der Anastomose wurden die Veränderungen des Epithels von Gallengang und Darmwand, der Zustand des Bindegewebes und die Verlaufsrichtung der Muskulatur in Gallengang und Darmwand beurteilt.

1.5. Die laborchemische Untersuchung

Blut für die serologischen Untersuchungen wurde intraoperativ, dann zwei, vier und acht Wochen postoperativ abgenommen. Die Aktivitätsbestimmungen der Enzyme erfolgten mit Testkombinationen (Boehringer und Merck) nach optimierten Standardmethoden. Bilirubin wurde mit der Methode nach Jendrassik-Gröf bestimmt.

Die von uns zur Verlaufsbeobachtung gewählten Enzyme sind Zellenzyme, deren Anstieg eine Störung der Zellfunktion anzeigt. Die Leber als ein großes und enzymreiches Organ antwortet auch auf nur leichte Schädigungen mit einem Enzymanstieg im Plasma und damit sind Enzymuntersuchungen ein sensibles und geeignetes Verfahren, Schädigungen am Leber-Gallengangssystem zu beobachten. Veränderungen im Enzymmuster sind nur zu erwarten, wenn es zu einer sekundären Leberschädigung gekommen ist. Ausnahmen: γ-GT ist im Zytoplasma der Leberzelle und in den Epithelien der intrahepatischen Gallengänge lokalisiert; AP kommt als Enzym in den Gallenkapillaren und Wandungen der Sinusoide vor und wird als Indikatorenzym für Schädigungen der Gallengänge aber nicht des Leberparenchyms angesehen (10).

Zwar scheint es hinsichtlich der intrazellulären Lokalisation der Enzyme zwischen des Spezies keine

grundsätzlichen Unterschiede zu geben, aber die Übertragung der bei menschlichen Enzymuntersuchungen gewonnenen Erfahrungen auf das Schweinemodell muß aufgrund des von Flückigers (10) gezeigten unterschiedlichen Organenzymmusters vorsichtig vorgenommen werden. Die Übertragung auf unsere Versuche wird durch die Verwendung von Tieren unterschiedlicher Rasse und die Interpretation der Ergebnisse wird durch die kleine Zahl seiner untersuchten Tiere erschwert. Leucht et al. (25) weisen darauf hin, daß Serumenzymwerte nicht nur zwischen den verschiedenen Untersuchern erheblich differieren, sondern auch zwischen den Tieren verschiedener Würfe und auch innerhalb der Würfe. Bedingungen wie Alter, Geschlecht, Abstammung und Haltung verändern die Höhe der Serumenzyme: Normalwerte für Serumenzyme bei Miniaturschweinen gelten nur für die Population, für die sie erhoben worden sind.

Einen Einfluß auf die Höhe der Serumenzyme hat auch die Entnahmemethode. So stellten Oldigs und Mitarbeiter eine gute Übereinstimmung der Werte bei Blutentnahme über Katheter oder durch Punktion unter anderem fest bei GOT, GPT und AP. Eine mittlere Übereinstimmung fand sich bei γ-GT (32). Eine Beeinflussung der Enzymwerte durch den für die Tiere bei der Blutentnahme entstehenden Streß fanden die gleichen Untersucher. Für die von uns bestimmten Enzymwerte ließ sich eine streßbedingte Änderung allerdings nicht finden. Eine zunehmende Punktionsdauer, die die Untersucher als gesonderte Bedingung betrachteten, erhöht von den uns interessierenden Enzymen die GOT.

Eine hochsignifikante Abhängigkeit der Enzyme GOT, GPT, AP und γ-GT vom Alter der Miniaturschweine

findet sich bei (28) und für AP (25). Außer bei GPT nimmt die Aktivität der genannten Enzyme mit zunehmendem Alter ab. Besonders auffällig ist die Abnahme bei der AP. Die altersbedingten Enzymänderungen sind erst nach einem halben Jahr stark abgeschwächt (28).

Merkmal	Einheit	n	Median	$\bar{y}$	SD	CV (%)
GOT	U/l	1973	14,0	17,6	15,6	87
GPT	"	"	39,0	41,3	30,2	70
AP	"	"	139,0	170,9	75,7	44
γ-GT	"	"	31,5	33,7	20,6	57

Median, arithmetische Mittel ($\bar{y}$), Standardabweichung (SD) und Variationskoeffizient (CV %) der Enzyme bei Göttinger Miniaturschweinen (nach 28).

Für unsere Population junger Göttinger Miniaturschweine, bei der sich die gemessenen Werte mit zunehmendem Alter verringern, ist es nicht sinnvoll, Normbereiche zu bestimmen, die (wie sonst im Bereich der Medizin üblich) den Bereich von 2 Standardabweichungen ober- und unterhalb des Mittelwertes (arithmetisches Mittel) umfassen. Es kommt hinzu, daß vor allem die Enzyme (neben anderen Serumbestandteilen) keine strenge Normalverteilung zeigen, sondern eher logarithmisch-normal verteilt sind. Nicht die Werte, sondern ihre Logarithmen zeigen eine Normalverteilung (39).

Bei unseren Versuchen muß für die Beurteilung, ob der bei einem Tier gemessene Wert pathologisch ist

oder nicht, immer auch der bei dem offenbar gesunden Tier bestimmte praeoperative Wert zur Beurteilung herangezogen werden.

Bilirubin

"Der Serumspiegel wird bestimmt durch die Bildung des Bilirubins vorwiegend aus Hämoglobin, durch die Leistungsfähigkeit der Leber, Bilirubin zu konjugieren und durch die Ausscheidung in ein freies Gallenwegsystem" (17). Bei der Bilirubinbestimmung wurde das Gesamtbilirubin bestimmt. Es konnte davon ausgegangen werden, daß keine praehepatische Störung vorliegen würde, die das indirekte Bilirubin erhöht hätte. Hohe Bilirubinwerte entsprechen bei unseren Versuchen einem erhöhten direkten Bilirubin.

Hell (18) zeigte bei orthotopen allogenen Lebertransplantationen beim Hausschwein, daß Bilirubinwerte auch bei Abstoßungsreaktionen nur unwesentlich anstiegen, nur uncharakteristische Veränderungen zeigten und keinen Schluß auf den Funktionszustand des Lebertransplantates erlaubten. Auch bei anderen Komplikationen mit und ohne Cholestase wurden (außer bei einem kompletten Verschluß) niemals Werte über 0,9 mg% entspricht 15,3 µmol/l gemessen. Dagegen fand Starzl (46), daß das Serumbilirubin die nützlichste Untersuchung sei, um den Verlauf bei der humanen Lebertransplantation zu verfolgen, da andere veränderte Laborwerte auch durch Azathioprine verursacht sein können.

GPT

Die GPT ist ein sehr leberspezifisches Enzym. Sie kommt fast ausschließlich im Zytoplasma der Leberparenchymzellen vor. (Weiteres Vorkommen in der Niere, im Herz- und im Skelettmuskel.) Ein Anstieg spricht fast immer für eine Leberparenchymschädigung. Bei Gallengangsverschluß steigen die Transaminasen weniger stark an, als bei einer Virushepatitis. Durch Stauung bedingte Leberparenchymschäden lassen GPT (und GOT) dann stärker ansteigen. Ein Verschlußikterus kann auch nur mit leichter GPT-Erhöhung oder sogar mit Normalwerten einhergehen (41).

Beim Schwein dagegen ist der GPT keine Bedeutung zuzumessen, da es zu keiner nennenswerten Erhöhung kommt, gleich welchem Insult die Leber ausgesetzt ist (18).

GOT

Das Enzym GOT findet sich in besonders hoher Konzentration in Mitochondrien und Zytoplasma von Herz- und Leberzellen. Das Verhältnis des mitochondrialen zum zytoplasmatischen Anteil beträgt etwa 1 : 1 (45).

Der Enzymanstieg bei einem Gallenwegverschluß ist zunächst nur gering (durchschnittlich nur 25 mU/ml) und ermöglicht so eine Unterscheidung von der akuten Hepatitis und auch von chronischen Lebererkrankungen,

bei denen der Enzymanstieg im Verhältnis zur Parenchymschädigung erfolgt. (Wobei Halbwertszeiten und reaktive Mehrsynthese von Enzymen zu berücksichtigen sind.) (45)

Hell (18) fand bei lebertransplantierten Hausschweinen, daß Transaminasen im Gegensatz zu Bilirubin empfindlich den Funktionszustand des Lebertransplantats anzeigten.

Alkalische Phosphatase

Nach Hegglin und Siegenthaler (17) wird der Serumspiegel bestimmt durch die Enzymproduktion (vor allem in den Osteoblasten) und die Enzymausscheidung über die Leber- Gallenwege. Schmidt (41) dagegen schreibt, daß ein Anstieg der AP im Serum nicht durch eine Verringerung des Galleflusses bedingt sein kann. Enzyme und auch die AP werden nicht durch Ausscheidung in die Galle aus dem Serum eliminiert.

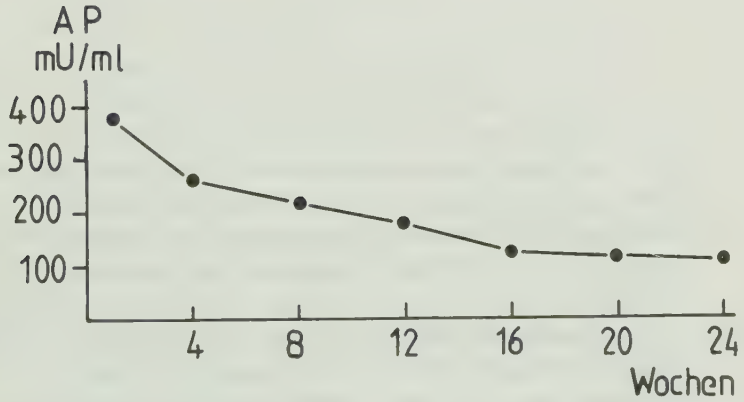
Daraus läßt sich folgern, daß ein verbesserter Abfluß nach einer Stauung nicht sofort eine Senkung des Enzymspiegels im Serum durch die Elimination über die Galle bewirkt. Vielmehr wird indirekt eine nicht mehr bestehende Schädigung durch Aufstau der intra- und extrahepatischen Gallenwege angezeigt.

Isoenzyme der AP stammen hauptsächlich aus Knochen, Leber, Gallengangsepithelien und Dünndarm (39). Das Isoenzym der AP aus den Gallenkapillaren ist normalerweise nur in der Galle nachweisbar; es wird wahrscheinlich aus der Leber dorthin sezerniert. Nur bei extra- und intrahepatischer Cholestase erscheint es im Serum (22).

Bei Cholestasen und bei verstärkter Aktivität der Osteoblasten (Knochenkrankheiten, Knochenwachstum) sind hohe Werte der alkalischen Phosphatase zu erwarten.

Eine besondere Abhängigkeit der Enzymaktivität vom Lebensalter besteht bei der AP. Bei Hanford-Ferkeln wurde am 4. Lebenstag ein Wert von 384 (± 1,0) mU/ml gemessen. Dieser Wert war bis zur 12. Woche auf 171 (± 37) mU/ml und bis zur 20. Woche auf 123 (± 16) mU/ml gefallen (25). Für unsere Untersuchung bedeutet das, daß im Zeitraum der Untersuchung die AP allein altersbedingt um etwa 50 mU/ml und für Göttinger Miniaturschweine aus einem Schaubild bei (28) berechnet um etwa 70 U/l abnimmt.

Nach (28) beträgt bei Göttinger Miniaturschweinen n = 1973 der Median für AP 139, das arithmetische Mittel 170,9 und die Standardabweichung 75,7 U/l. Der weit auseinanderliegende Wert für Median und arithmetisches Mittel lassen für dieses Enzym keine Normalverteilung erkennen.



Alkalische Phosphatase im Serum bei Hanfordferkeln in den ersten 24 Lebenswochen. Schaubild nach Werten bei (25).

γ-GT

Die γ-GT ist im Zytoplasma der Leberzelle und in den Epithelien der intrahepatischen Gallengänge lokalisiert. Deshalb zeigt das Enzym nicht nur eine gestörte Galleausscheidung an, sondern auch den Zustand der Zellfunktion der Leber. Eine Enzyminduktion wird nach Gabe von Narkotika, Sedativa und Alkohol beobachtet. Bei Vorliegen von durch andere Medikamente zum Beispiel Halothan^{R} verursachte Leberzellnekrosen, wurden normale γ-GT-Werte gefunden. E. Schmidt nach (22). Nach Richterich und Mitarbeitern (27) ergab die γ-GT als einziges Enzym bei allen Patienten mit Gallenwegserkrankungen pathologische Resultate. Nach Szasz und Mitarbeitern (50) blieb die γ-GT-Aktivität lediglich bei 7 % der Patienten mit hepatobiliären Erkrankungen normal. Eine Erhöhung findet sich fast ausschließlich bei Leber- und Gallenwegserkrankungen. Der Anstieg der γ-GT ist damit ein sensibler Nachweis einer Cholestase.

1.6. Die Technik der Gallengangsanastomosen

End-zu-End-Anastomose am Ductus choledochus

Nach medianer Oberbauchlaparotomie Cholezystektomie mit Ligatur des Ducuts cysticus. Darstellen des 2 bis 3 mm starken Ductus choledochus auf einer Länge von 3 cm oberhalb der Einmündung ins Duodenum. Resektion einer 2 - 3 mm breiten Choledochusmanschette. Legen der Nähte an der Hinterwand. Nach Fertigstellen der Hinterwand Naht der Vorderwand mit fünf Einzelknopfnähten aus atraumatischem 6.0 Vicryl.

Choledocho-Jujunostomie

Mediane Oberbauchlaparotomie und Cholezystektomie. Ausschalten einer 14 cm langen oberen Dünndarmschlinge nach Roux-Y. Das blinde Ende wird mit Seide-Einzelknopfnähten überwallt. Darstellen des Ductus choledochus, der oberhalb der Einmündung ins Duodenum durchtrennt wird. Anlegen einer einreihigen End-zu-Seit-Anastomose am ausgeschalteten Jejunum mit 6-0 Vicryl-Einzelknopfnähten.

Cholezysto-Jejunostomie

Mediane Oberbauchlaparotomie und Auschalten einer 14 cm langen oberen Dünndarmschlinge nach Roux-Y unter Anlegen einer zweireihigen End-zu-Seit-Anastomose. Überwallung des blindverschlossenen Endes mit Seide-Einzelknopfnähten. Am Gallenblasenfundus und an der ausgeschalteten Dünndarmschlinge wird eine 4 - 5 mm große Inzision angelegt. Die einreihige Anastomose zwischen Gallenblase und Dünndarm wird mit 6-0 Vicryl-Einzelknopfnähten geschaffen.

Choledocho-Cholezysto-Choledochotomie

Nach medianer Oberbauchlaparotomie Mobilisierung des Gallenblasenfundus aus dem Leberbett unter Erhalt der arteriellen Blutversorgung. Resektion einer 3 cm langen distalen Choledochusmanschette. Nach jeweiliger Inzision am Gallenblasenfundus End-zu-Seit-Anastomose zwischen dem proximalen und dem etwa 1 cm langen distalen Choledochus und der zwischengeschalteten Gallenblase mittels 6-0 Vicrylnaht. Der Ductus cysticus wird belassen.

Nahtfreie Choledocho-Jejunostomie

Mediane Oberbauchlaparotomie und Cholecystektomie. Ausschalten einer 14 cm langen oberen Dünndarmschlinge nach Roux. Anlegen einer zweireihigen End-zu-Seit-Anastomose in typischer Weise. Überwallung des blind verschlossenen Dünndarms mit Seide-Einzelknopfnähten. Darstellen und Ligieren des Ductus choledochus vor seiner Einmündung ins Duodenum. Kurz vor dem blinden Ende des Dünndarms wird antimesenterial die Seromuskularis in Längsrichtung 4 - 5 mm geschlitzt und am proximalen Ende des Schlitzes wird der Dünndarm eröffnet und der Ductus choledochus eingeführt, so daß er einige Millimeter ins Darmlumen ragt. Etwas von der Implantationsstelle entfernt wird der Ductus choledochus mit drei Matratzennähten seromuskulär überwallt, damit ein subseröser Kanal entsteht.

2. Ergebnisse

2.1. Choledocho-Choledochostomie

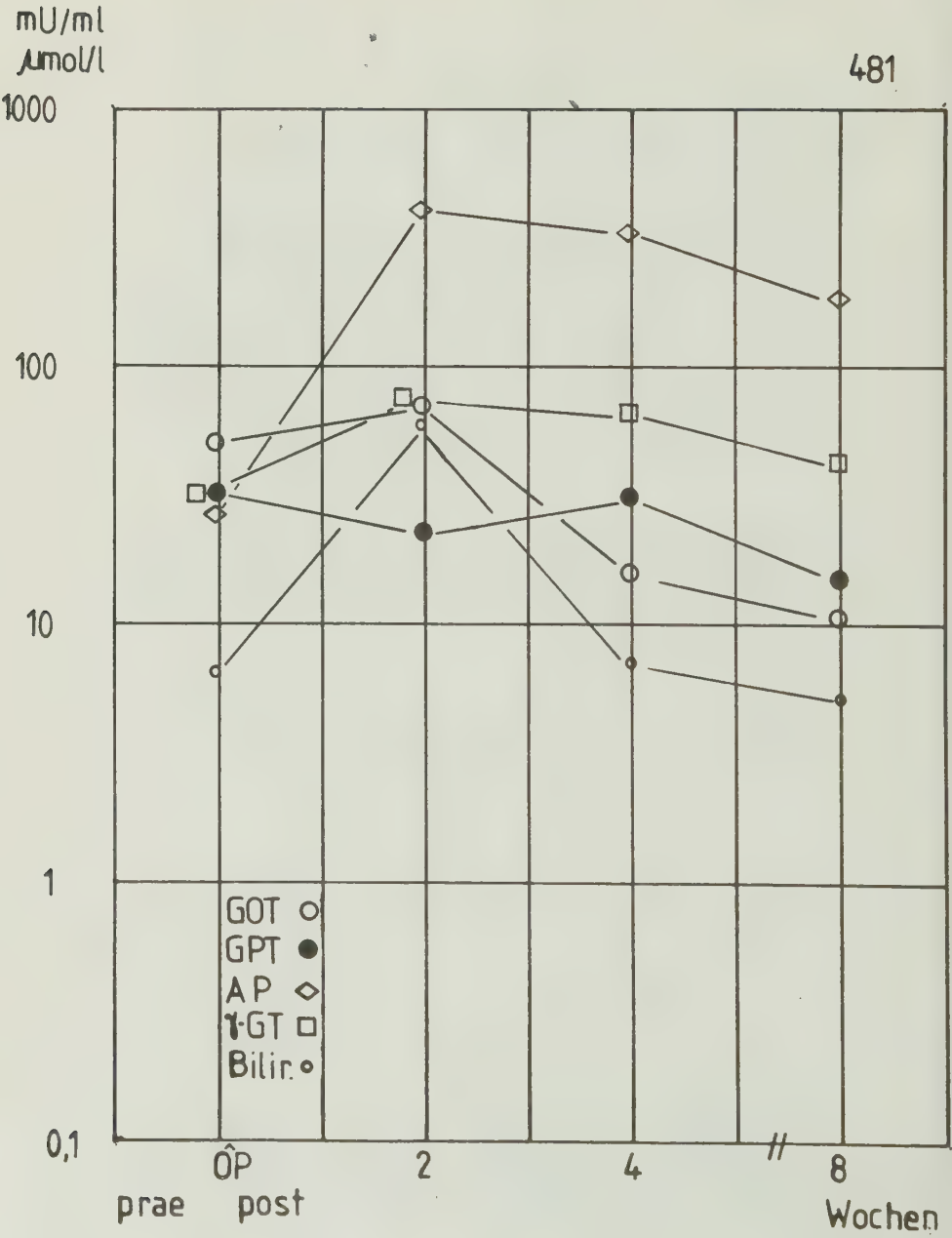
Tier 481:

Die Gallengangsanastomose war bei der Sektion auf 0,5 mm stenosiert. Gleichzeitig bestand ein deutlich sichtbarer Ikterus. Der Gallengang war praestenotisch auf 9 mm aufgestaut. Die Leber war derb. Postoperativ stiegen alle Laborparameter außer GPT steil an. Deutlich erhöht blieben AP und γ-GT, GPT war erhöht und GOT und Bilirubin normalisierten sich bis zum Versuchsende.

Das Gallepunktat zeigte vorher wie nachher keine Bakterien, der Dünndarm zeigte zu der bestehenden Besiedlung mit Colibakterien nach dem Versuch zusätzlich noch Proteusbakterien.

Der Stenosierung der Anastomose, der klinischen Beobachtung und den Laborwerten ließ sich eine verlängerte Halbwertzeit bei der HBFS* zuordnen.

* Hepatobiliäre Sequenzszintigraphie

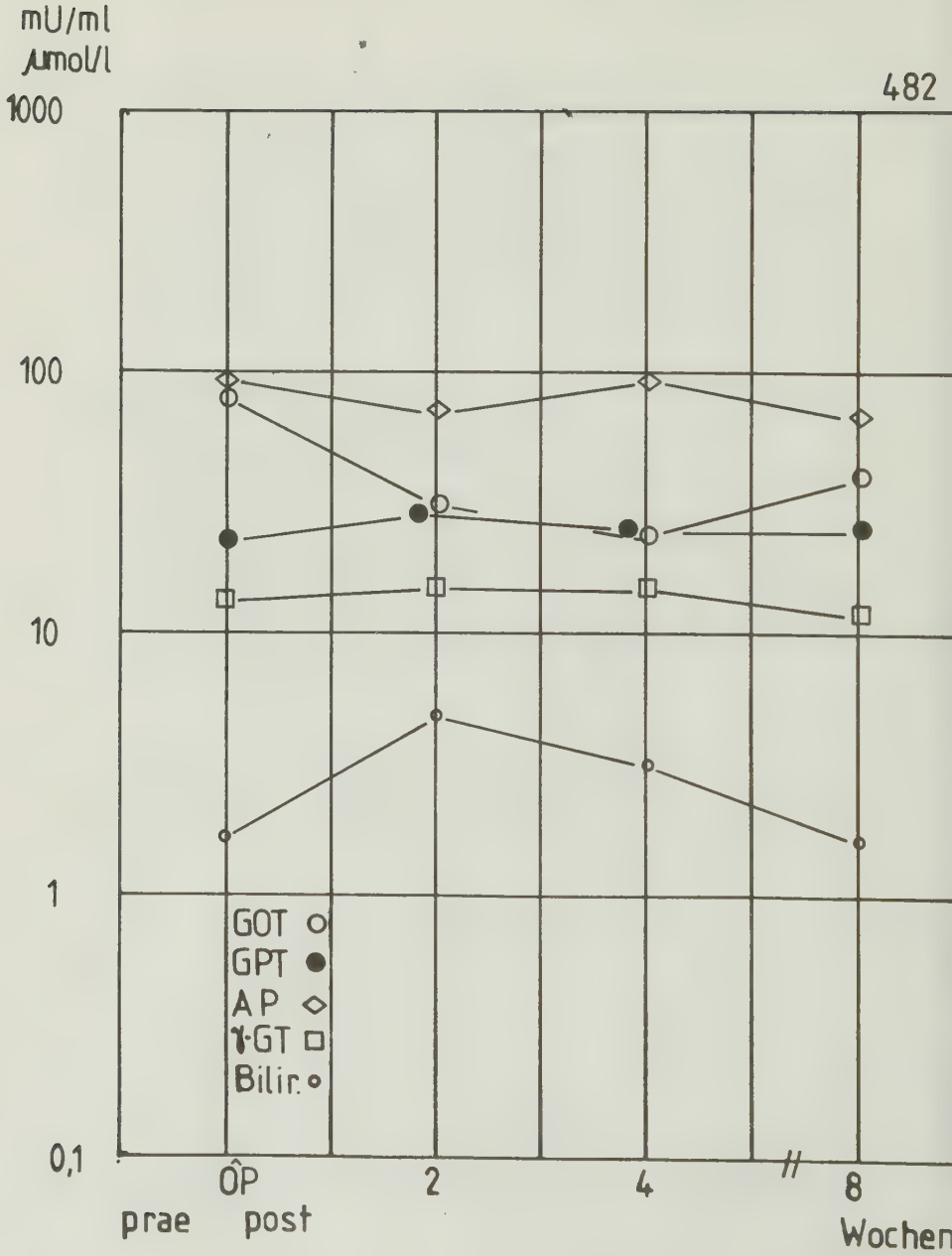

mU/ml
µmol/l
481
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
ÔP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 482:

Bei der Sektion zeigten sich der Ductus choledochus mit 5 mm und die Anastomose mit 3 mm als normal weit. Die Leber war makroskopisch o.B. Histologisch fiel im Bereich der Anastomose ein zum Teil fehlendes Epithel auf, bei vermehrtem Bindegewebe und Riesenzellgranulomen. In den Gefäßen in diesem Bereich war es zu einer Stase gekommen. Die Leber zeigte eine geringe noduläre Hyperplasie.

Die Enzymkurven zeigten bei diesem Tier einen flachen Verlauf bei zum Teil fast unveränderten Werten. Die AP blieb auf ihrem auch praeoperativ erhöhten Niveau. GOT stieg nach Normalisierung der deutlich erhöhten praeoperativen Werte bei der letzten Bestimmung wieder auf erhöhte Werte. Die Choledochotomie änderte nichts am prae- wie postoperativ bakterienfreien Zustand der Galle. Der Dünndarmabstrich, der praeoperativ nur Colibakterien enthielt, zeigte postoperativ auch Proteusbakterien.

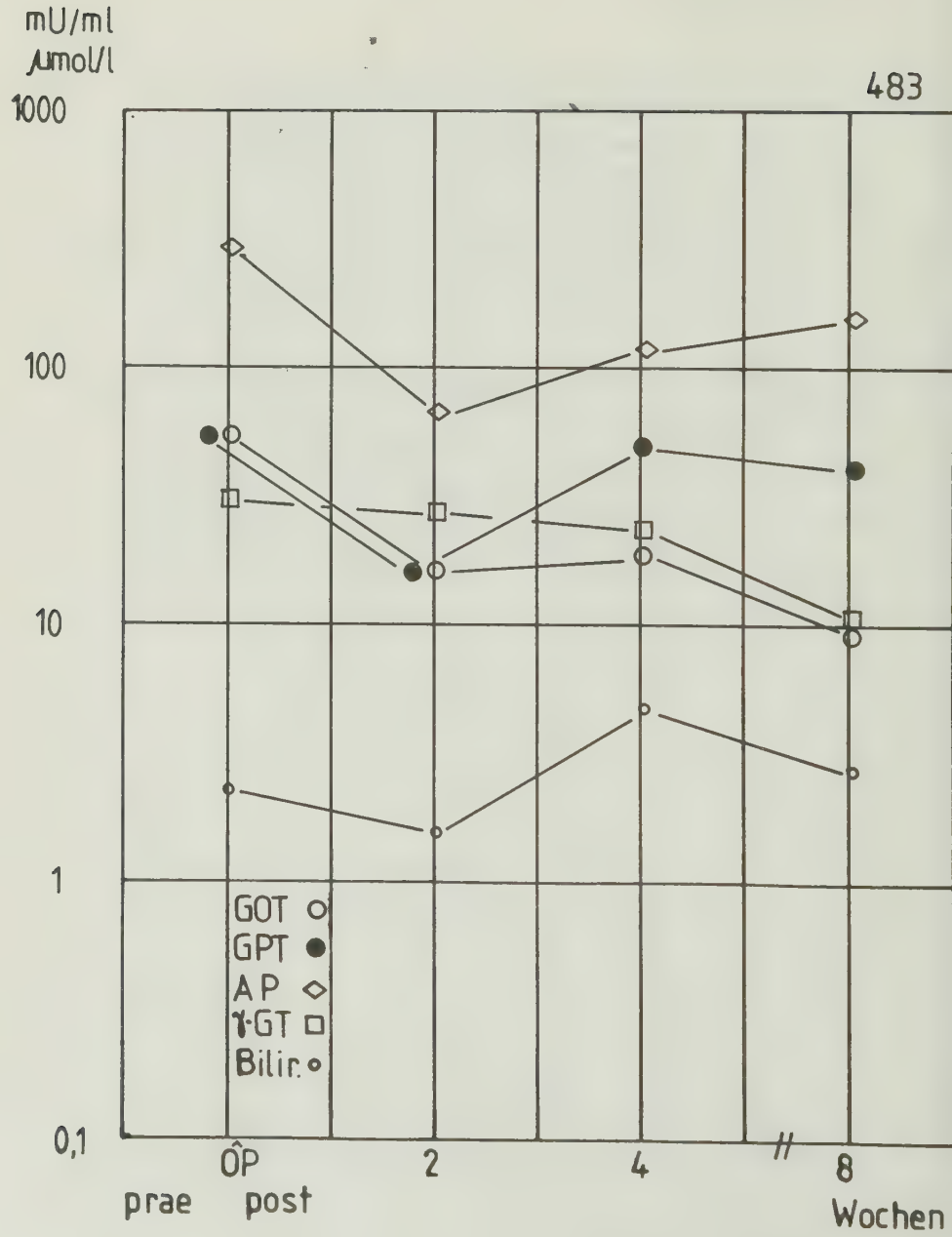
In der HBFS zeigte Tier 482 eine Stauung nach einer Woche, die sich bis zur vierten Woche normalisierte und nach acht Wochen wieder auftrat.


mU/ml
µmol/l
482
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 483:

Die Anastomose erschien makroskopisch unauffällig, zeigte aber nach distal eine Einengung von 4,5 auf 2 mm. Die Leber war makroskopisch o.B. Mikroskopisch zeigte sich fehlendes Epithel im Bereich der Anastomose, teilweise war die Schleimhaut des Gallenganges nekrotisch. Das Bindegewebe im Gallengangsbereich war vermehrt. In der Leber fanden sich rundzellige und granulozytäre Infiltrate entlang der Gallengänge.

Laborchemisch fand sich nach vier Wochen ein Anstieg bei allen Werten außer γ-GT, der sich aber nur für AP fortsetzte. Die übrigen Parameter zeigten bei der letzten Bestimmung einen Abfall. Die HBFS zeigte kontinuierlich verbesserte Abflüsse nach initialem Stau. Dieser Verlauf fand keine Entsprechung in den Kurven der Laborparameter.

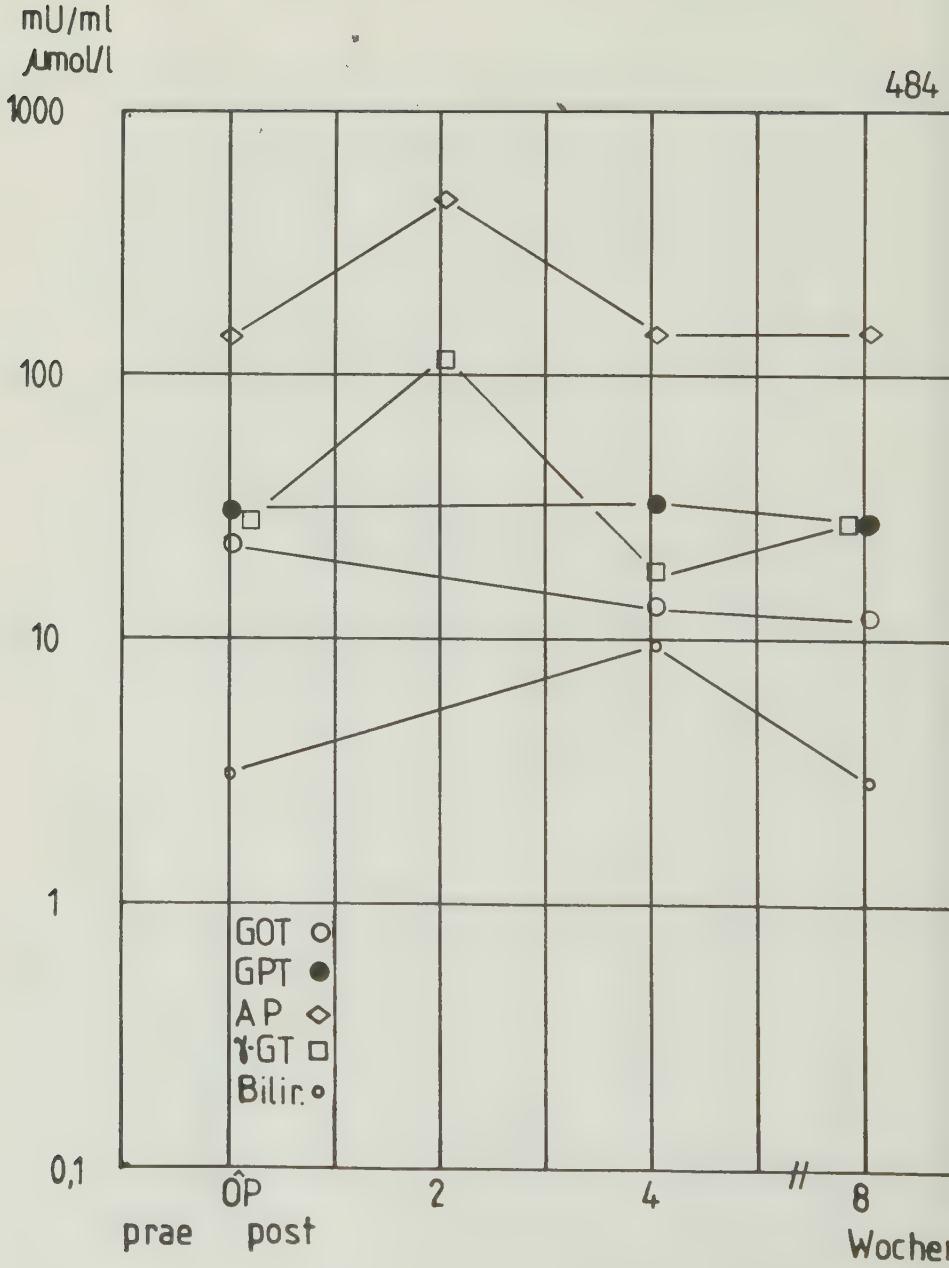

mU/ml
µmol/l
483
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
ÔP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 484:

Die Anastomose (1,5 mm) und der Gallengang (4,5 mm) waren eng, die Leber makroskopisch ohne Befund. Histologisch zeigten sich im Bereich der Anastomose areaktive Schleimhautnekrosen und histiozytäre Infiltrate. Das Bindegewebe war vermehrt. Die Leber zeigte bei sonst unveränderten Gallengängen eine diskrete Pericholangitis. AP und γ-GT zeigten nach zwei Wochen hohe Werte, die sich im Verlauf auf leicht erhöhte Werte erniedrigten. GOT und GPT zeigten praktisch keine Veränderungen. Bilirubin zeigte nach vier Wochen den höchsten noch im Normbereich liegenden Wert.

Das Gallepunktat enthielt prae- und postoperativ keine Bakterien. Der praeoperativ sterile Dünndarm war bei Versuchsende mit Darmflora besiedelt.

Die HBFS zeigte bei diesem Tier nach einer Woche den schnellsten Hilusdurchfluß, der sich aber bis auf einen nicht mehr meßbaren Wert bei Versuchsende veränderte.


mU/ml
µmol/l
484
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

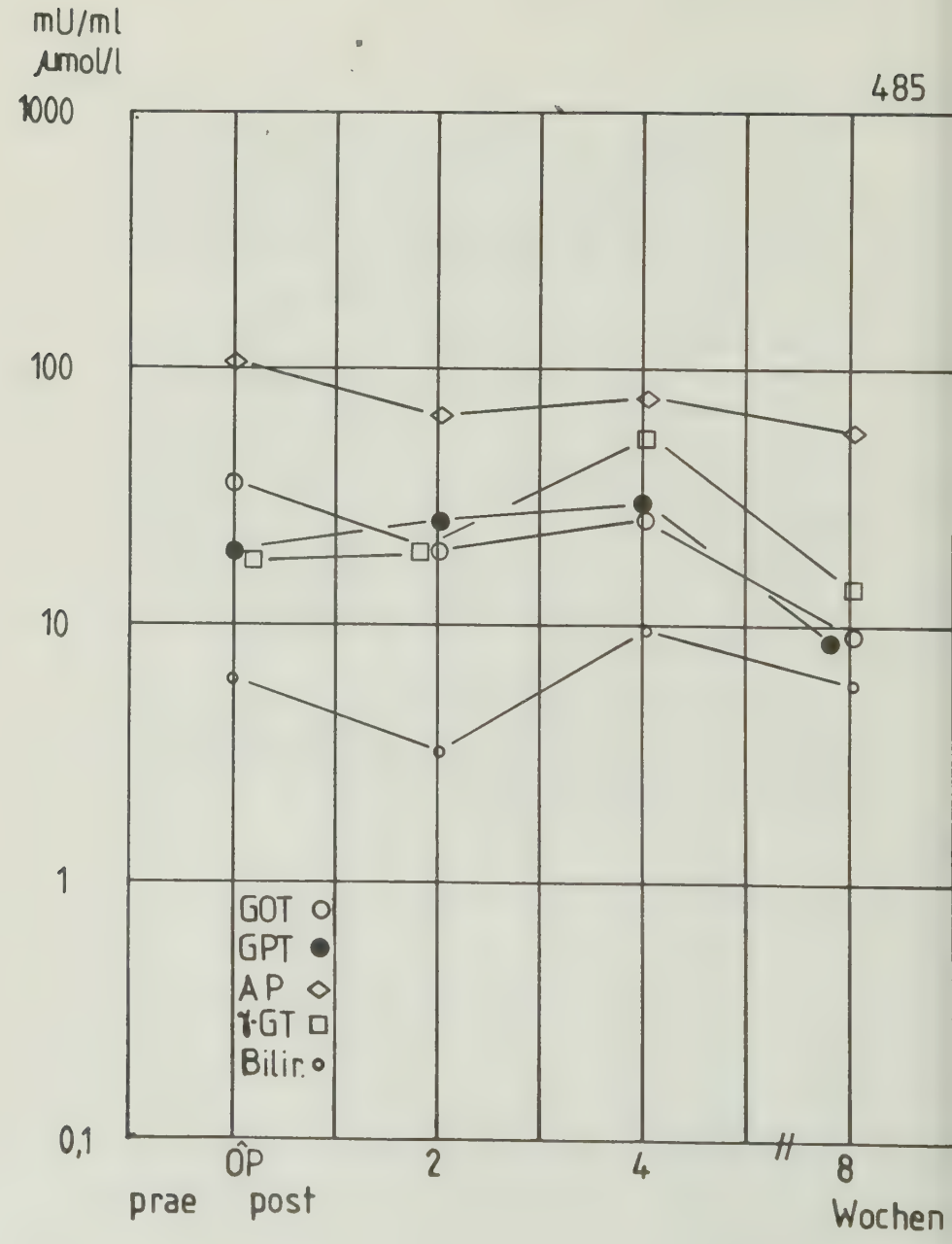
2.2. Choledocho-Jejunostomie

Tier 485:

Die Anastomose war weit, der Ductus choledochus erschien makroskopisch normal, die Leber zeigte keinen krankhaften Befund. Histologisch zeigte sich im Gallengang und in der Darmwand ein normales Epithel, in der Leber eine noduläre Hyperplasie.

Die Enzymkurven zeigten insgesamt einen wenig auffälligen Verlauf. Die AP zeigte eine fallende Kurve von einem praeoperativ erhöhten Wert auf einen im oberen Normbereich liegenden bei der letzten Untersuchung. γ-GT zeigte nur nach vier Wochen eine pathologischen Wert. GOT zeigte fallende Werte vom oberen zum unteren Normbereich. GPT war nach zwei und vier Wochen erhöht, normalisierte sich aber nach acht Wochen. Bilirubin blieb während unserer Untersuchungen im Normbereich.

Im Gallepunktat und im Dünndarmabstrich ließen sich weder prae- noch postoperativ Bakterien nachweisen. Die Halbwertszeiten der HBFS entsprechen den Kurvenverläufen der Laborparameter (15).

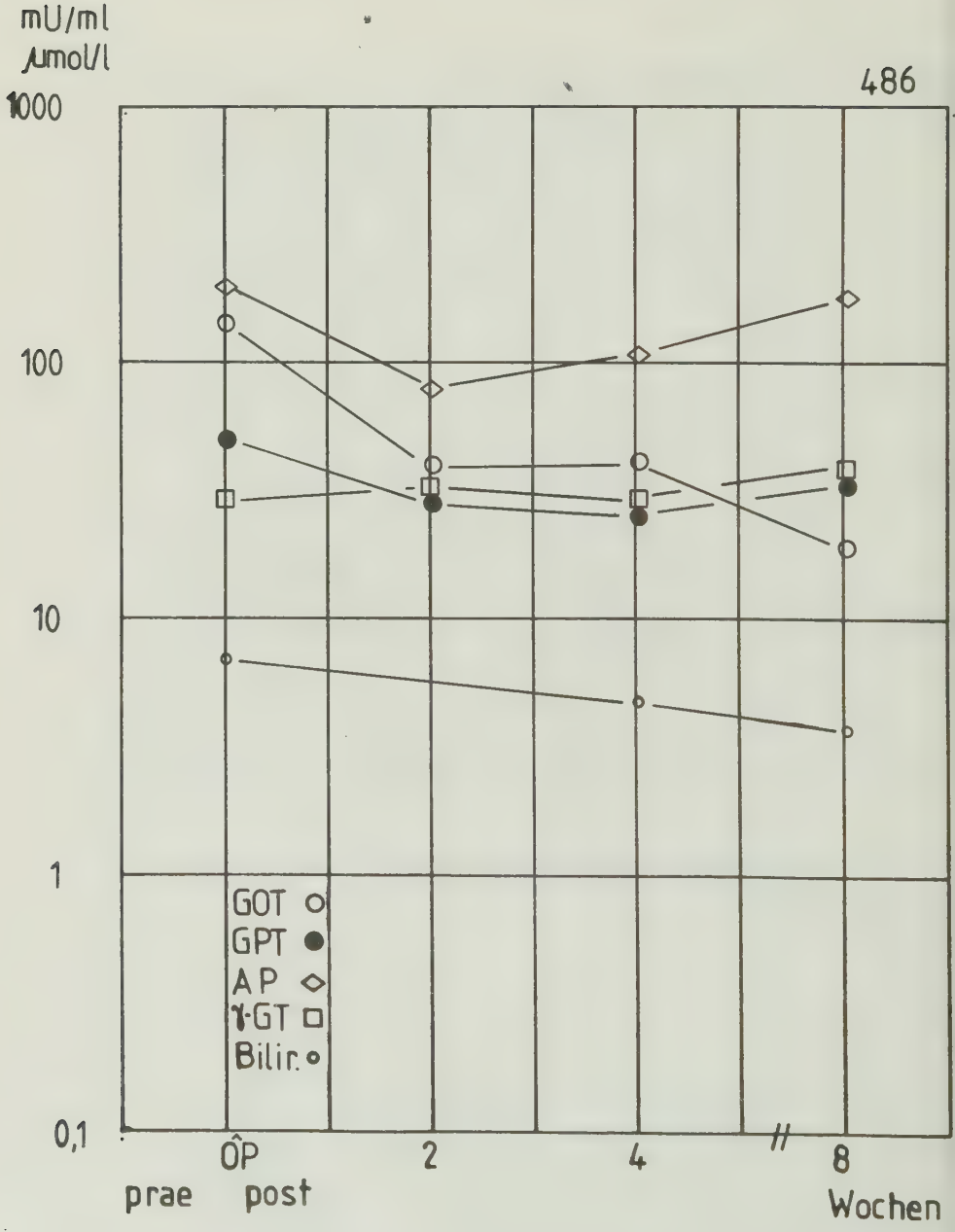

mU/ml
µmol/l
485
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 486:

Die Anastomose war weit und der Ductus choledochus reizlos in den Dünndarm eingeheilt. Die Leber zeigte zentrale Abszedierungen. Histologisch fand sich im Gallengang und in der Darmwand ein normales Epithel. Bei der abszedierenden Cholangiohepatitis war eine beginnende Organisation festzustellen. In den intrahepatischen Gallengängen lagen massenhaft Lymphozyten, periductal fanden sich lympho-plasma-histiozytäre Infiltrate.

Von einem deutlich erhöhten Ausgangswert fiel die AP zwei Wochen postoperativ auf noch erhöhte 88 mU/ml und stieg dann wieder auf den Ausgangswert von etwa 200 mU/ml acht Wochen postoperativ. Die γ-GT war insgesamt erhöht und stieg acht Wochen postoperativ auf den höchsten Wert. Die immer erhöhte GPT folgte der γ-GT im Kurvernverlauf. GOT fiel im Verlauf der Untersuchung von deutlich erhöhten 145 mU/ml auf im Normbereich liegende 21 mU/ml. Bilirubin war nicht erhöht. Praeoperativ ließen sich aus Galle und Dünndarm keine Bakterien anzüchten. Postoperativ waren im Gallepunktat und im Dünndarmabstrich Colibakterien nachzuweisen.

Vergleichswerte der HBFS liegen für dieses Tier nicht vor.

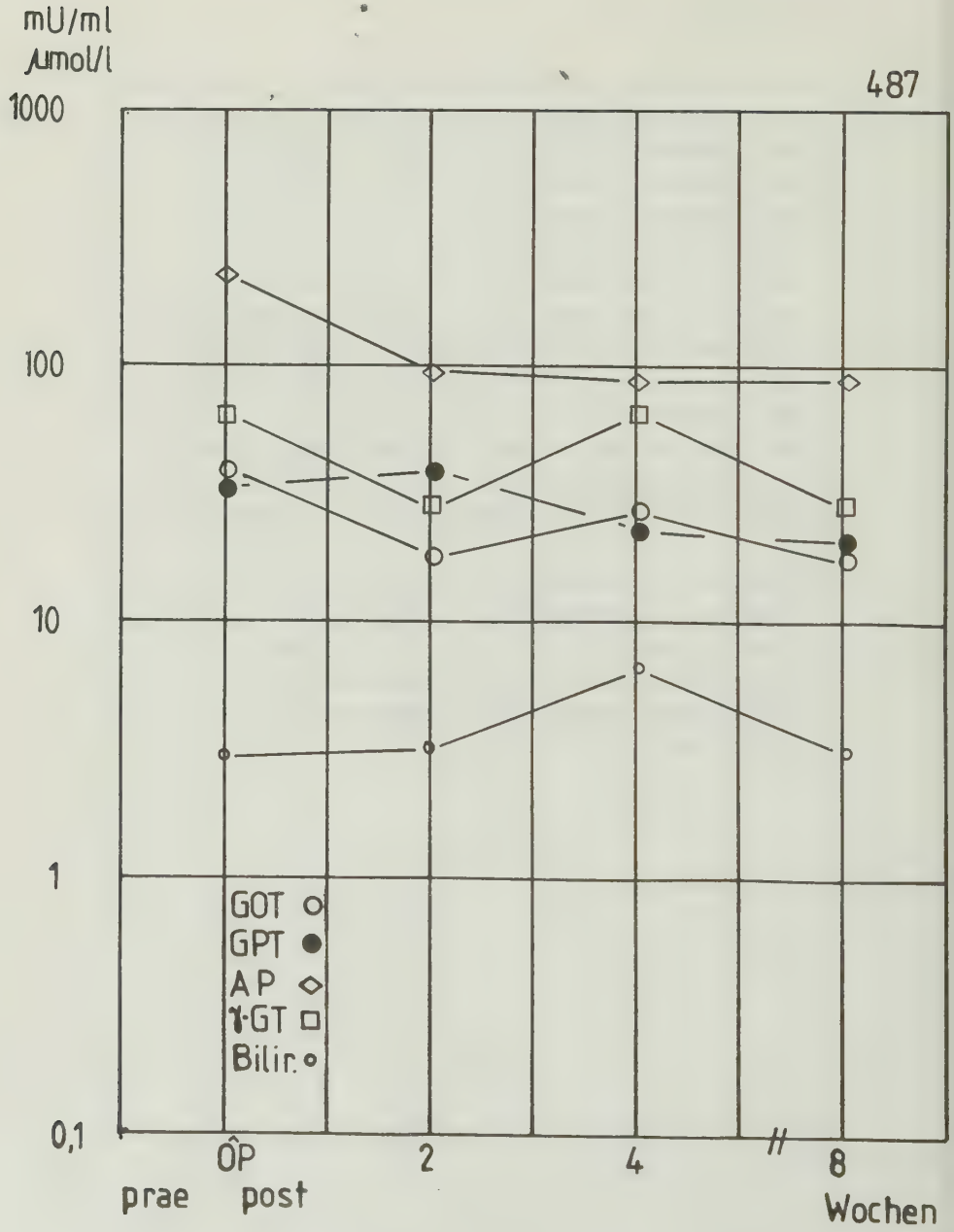

mU/ml
µmol/l
486
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
ÔP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 487:

Tier 487 hatte bei der Sektion eine weite Anastomose und einen normal weiten Ductus choledochus. Die Leber war unauffällig. Im Bereich der Anastomose fand sich eine Bindegewebsvermehrung, in der Leber herdförmige Parenchymeinblutungen.

Die AP blieb postoperativ auf einem Niveau von etwa 100 mU/ml. Die γ-GT zeigte bei der Untersuchung nach zwei und nach acht Wochen einen leicht erhöhten, in der vierten Woche einen deutlich erhöhten Wert. Die GOT zeigte nach vier Wochen ebenfalls eine Erhöhung bei normalen Werten nach zwei und nach acht Wochen. Bilirubin hatte in seinem Kurvenverlauf von normalen Werten ebenfalls einen Anstieg in der vierten Woche.

Praeoperativ fanden sich keine Bakterien in Galle und Dünndarm. Postoperativ waren sowohl Coli- als auch Klebsiellenspezies nachzuweisen. Die HBFS zeigte nach vier Wochen eine normale Kurvencharakteristik, die keine Beziehung zu dem deutlichen Enzymanstieg nach vier Wochen zeigte.


mU/ml
µmol/l
487
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

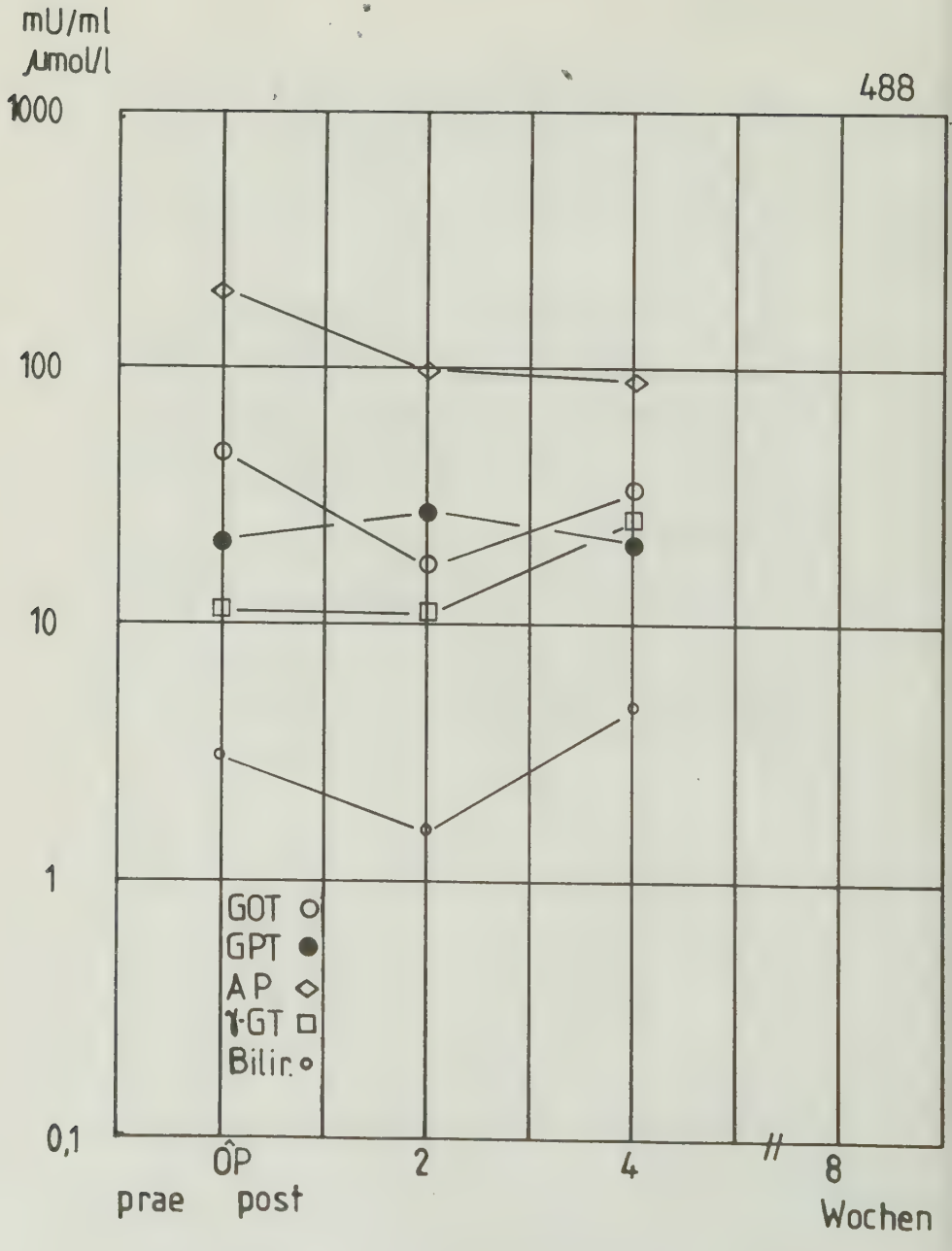
Tier 488:

Die Anastomose und der Ductus choledochus waren unauffällig und normal weit. Die Leber zeigte keine Besonderheiten. Histologisch erschwerte eine beginnende Autolyse die Beurteilung. Im Bereich der Anastomose und portal in der Leber fand sich eine Bindegewebsvermehrung.

Die Enzymparameter zeigten in ihrem Verlauf eine große Ähnlichkeit mit der Kurve von Tier 487. Fast identisch sind die Verläufe für AP, GOT und GPT. Die Kurve für γ-GT ist in den Bereich der Normalwerte verschoben, in der Tendenz aber wie bei Tier 487: Anstieg nach vier Wochen. Diesen Anstieg zeigt auch Bilirubin.

Die praeoperativ sterile Galle hat sich nach acht Wochen mit Klebsiellen besiedelt, ebenso der Dünndarm, der praeoperativ mit Colibakterien besiedelt war.

Die HBFS zeigte nach vier Wochen einen normalen Kurvenverlauf, der Enzymanstieg nach vier Wochen findet hier also keine Entsprechung.


mU/ml
µmol/l
488
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

2.3. Cholezysto-Jejunostomie

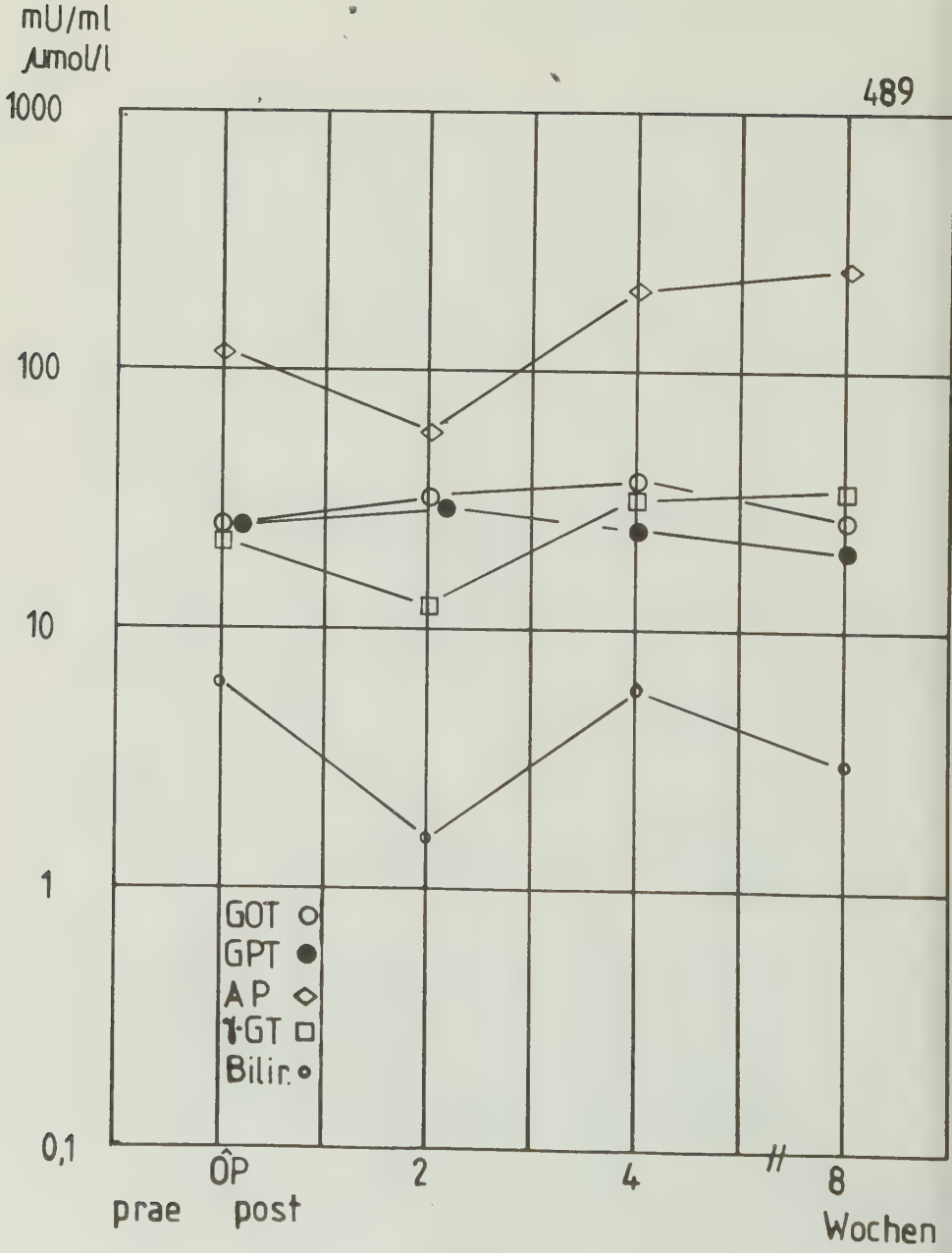
Tier 489:

Bei der Sektion war die Anastomose eng (1 mm), die Gallenblase prall gefüllt, der Ductus cysticus offen und der Ductus choledochus stark aufgeweitet. Die Leber war makroskopisch unauffällig. Im Ductus choledochus und portal in der Leber fand sich eine starke Bindegewebsvermehrung. Das Epithel der Darmwand im Bereich der Anastomose fehlte weitgehend.

AP und γ-GT zeigen einen parallelen Kurvenverlauf: Ausgehend von erhöhten Werten zeigt die erste postoperative Untersuchung einen Abfall - bei der γ-GT einen Normalwert - dem für die beiden letzten Untersuchungen ein Anstieg in einen deutlich erhöhten Bereich folgt. Die Bilirubinwerte folgen dem Kurvenverlauf von AP und γ-GT im Normalbereich. GOT und GPT sind leicht erhöht. Die Kurve steigt im Verlauf der Untersuchung nur leicht an und die Werte fallen zum Versuchsende wieder auf ihr Ausgangsniveau.

Die Galle zeigte praeoperativ keine Bakterien, aus dem Dünndarmabstrich ließen sich Coli anzüchten. Postoperativ waren in der Galle Coli und Enterokokken nachzuweisen und im Dünndarm Colibakterien.

Die Werte der HBFS entsprechen den Enzymkurven. Eine anfänglich mäßige Abflußstörung findet ihre Entsprechung in erhöhten GOT- und GPT-Werten. Die zunehmende Verschlechterung zeigt sich an den erhöhten und steigenden AP- und γ-GT-Werten, die zu einem Stau und nicht mehr meßbaren Werten bei der HBFS führten.


mU/ml
µmol/l
489
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

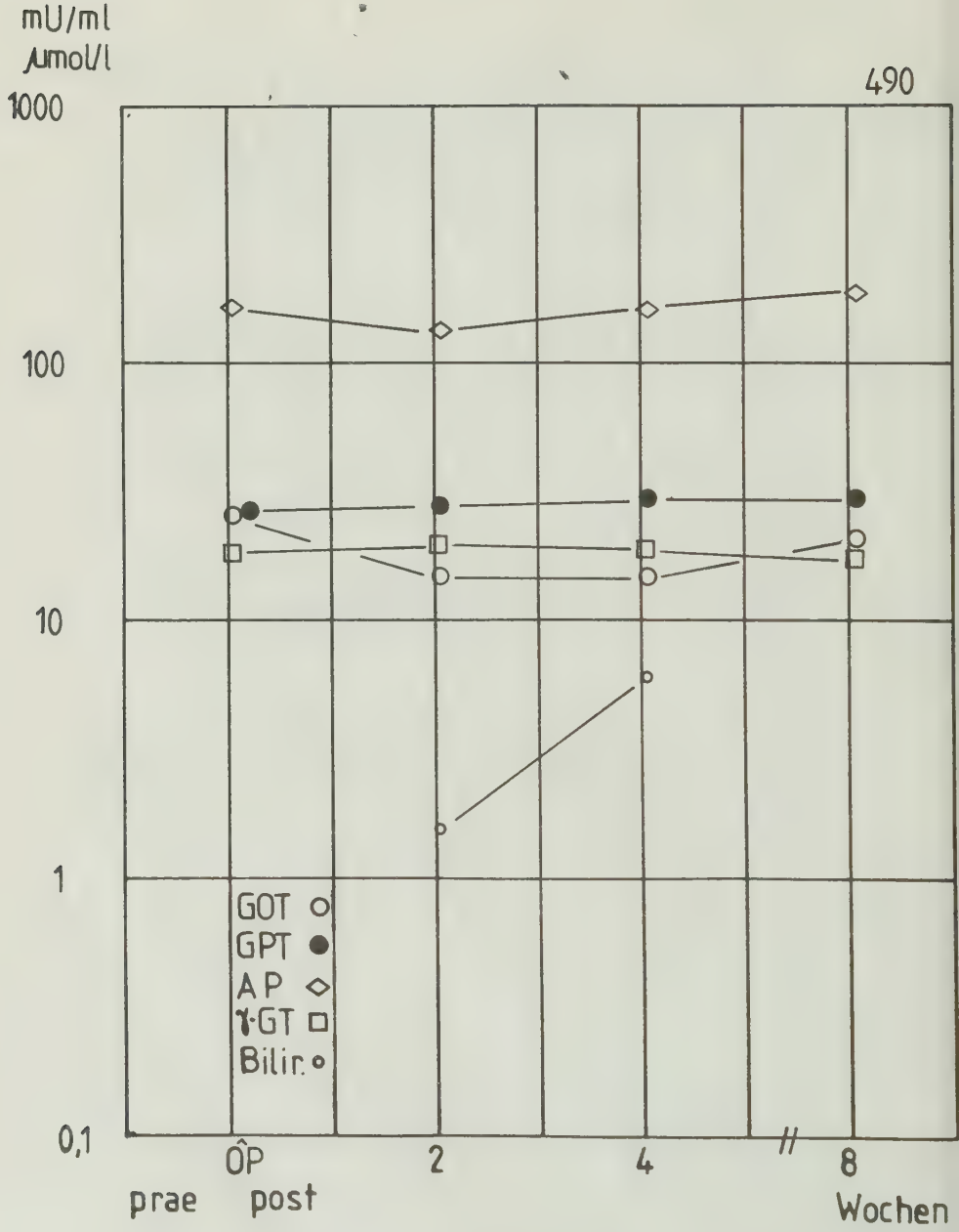
Tier 490:

Bei der Sektion zeigte sich eine 3 mm weite Anastomose, der Gallengang, die Gallenblase und die Leber waren makroskopisch normal. Histologisch fanden sich im Ductus choledochus eine mäßige Bindegewebsvermehrung und in der Leber herdförmige Parenchymeinblutungen mit leukozytärer Nekrose.

Die AP zeigte nur geringe Veränderungen, die Werte lagen alle im oberen Normbereich, zum Versuchsende zeigte sich ein Anstieg auf erhöhte Werte. Die Werte für GPT blieben im Normbereich. Bei GOT waren nur die Ausgangs- und Endwerte erhöht. Auch γ-GT blieb im Normbereich. Auffällig bei allen Werten war eine nur geringe Veränderung im Versuchsverlauf.

Die praeoperativ entnommene Galle und der Dünndarmabstrich waren steril. Zum Versuchsende fanden sich in Galle und Dünndarmabstrich jeweils 10^5 Coli-Bakterien.

Die HBFS zeigte nach vier Wochen einen mäßigen Abfluß, der sich zum Versuchsende hin verbesserte. Eine Entsprechung läßt sich aus den Serumenzymkurven nicht ablesen.


mU/ml
µmol/l
1000
100
10
1
0,1
490
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 491:

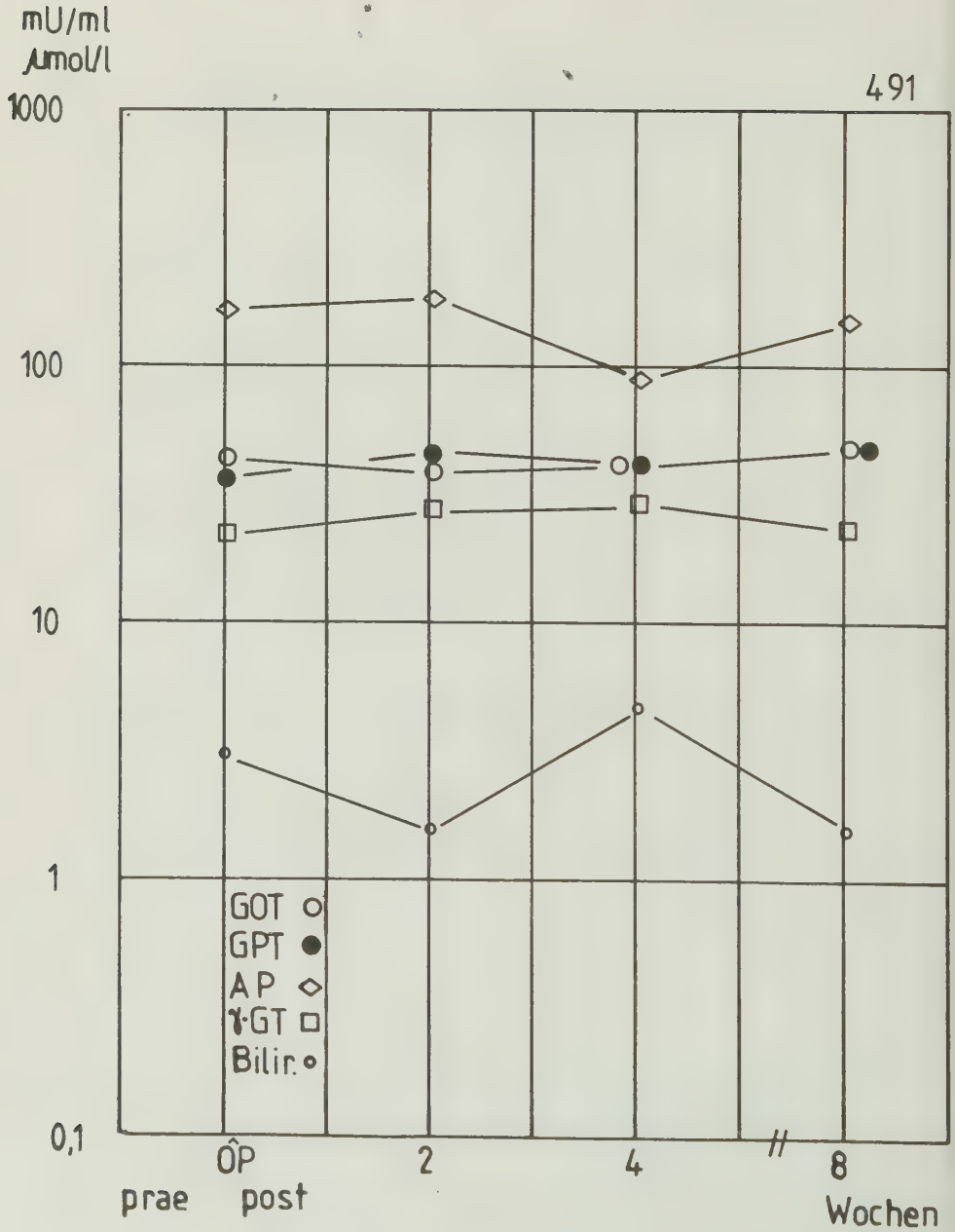
Die Anastomose war bei der Sektion durchgängig und 3 mm weit, der Gallengang aufgeweitet, die Gallenblase klein und die Gallenblasenwand verdickt. Die Leber war makroskopisch normal.

Histologisch zeigte sich im Ductus choledochus eine Bindegewebsvermehrung und in der Leber eine disseminierte Cholangitis.

GOT, GPT und γ-GT verändern sich über den Versuchszeitraum kaum im Kurvenverlauf. γ-GT und GPT liegen dabei im Normbereich, GOT ist über den gesamten Verlauf erhöht. AP liegt im oberen Normbereich mit einem deutlichen Abfall vier Wochen postoperativ, der sich aber nach acht Wochen wieder normalisiert. Bilirubin zeigt bei Werten im Normbereich nach vier Wochen einen Anstieg.

Praeoperativ fanden sich im Gallepunktat und im Dünndarmabstrich keine Keime. Postoperativ waren im Galle- und Dünndarmpunktat Colibakterien nachzuweisen.

Die HBFS zeigte nach vier Wochen keinen Abfluß. Zum Versuchsende stellte sich ein mäßiger Abfluß ein.


mU/ml
µmol/l
491
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

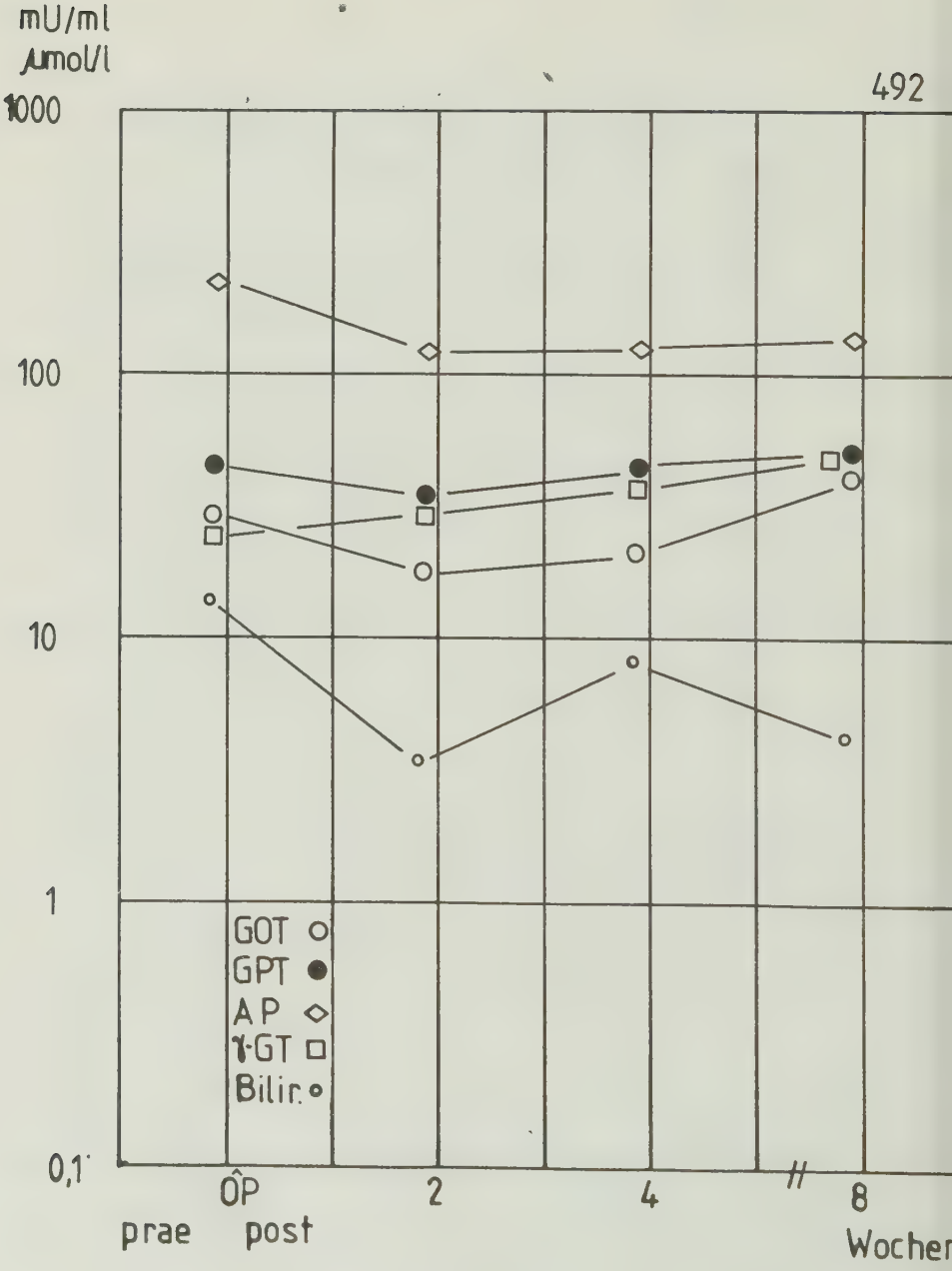
Tier 492:

Die Anastomose war gut durchgängig, die Gallenblase mit Galleschlamm gefüllt, die Gallenblase nicht vergrößert. Der Ductus choledochus war stark aufgeweitet und enthielt zwei Konkremente. Die Leber war aufgelockert. Histologisch fanden sich im Ductus choledochus eine Bindegewebsvermehrung und in der Leber rundzellige, pericholangioläre Infiltrate. Die Kupffer-Sternzellen waren vermehrt und geschwollen.

Die Enzyme zeigten insgesamt einen ansteigenden Verlauf. Die AP fiel von einem praeoperativ leicht erhöhten Wert auf ansteigende Normwerte zurück. γ-GT zeigte einen gleichmäßigen Anstieg im Normbereich, nur der Wert nach acht Wochen war leicht erhöht. GOT und GPT verliefen parallel und zeigten nach einem leichten Abfall postoperativ einen langsamen Anstieg im Normbereich. Nur die jeweils letzte Untersuchung zeigte leicht erhöhte Werte. Die Bilirubinwerte bewegten sich im Normbereich und waren im Versuchslauf fallend.

Gallenblase und Dünndarm waren präoperativ steril. Postoperativ waren in beiden Organen Colibakterien und Enterokokken nachweisbar.

Die HBFS zeigte eine Verzögerung des Abflusses bis zum Stau bei Versuchsende.


mU/ml
µmol/l
1000
100
10
1
0,1
492
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

2.4. Choledocho-Cholezysto-Choledochostomie

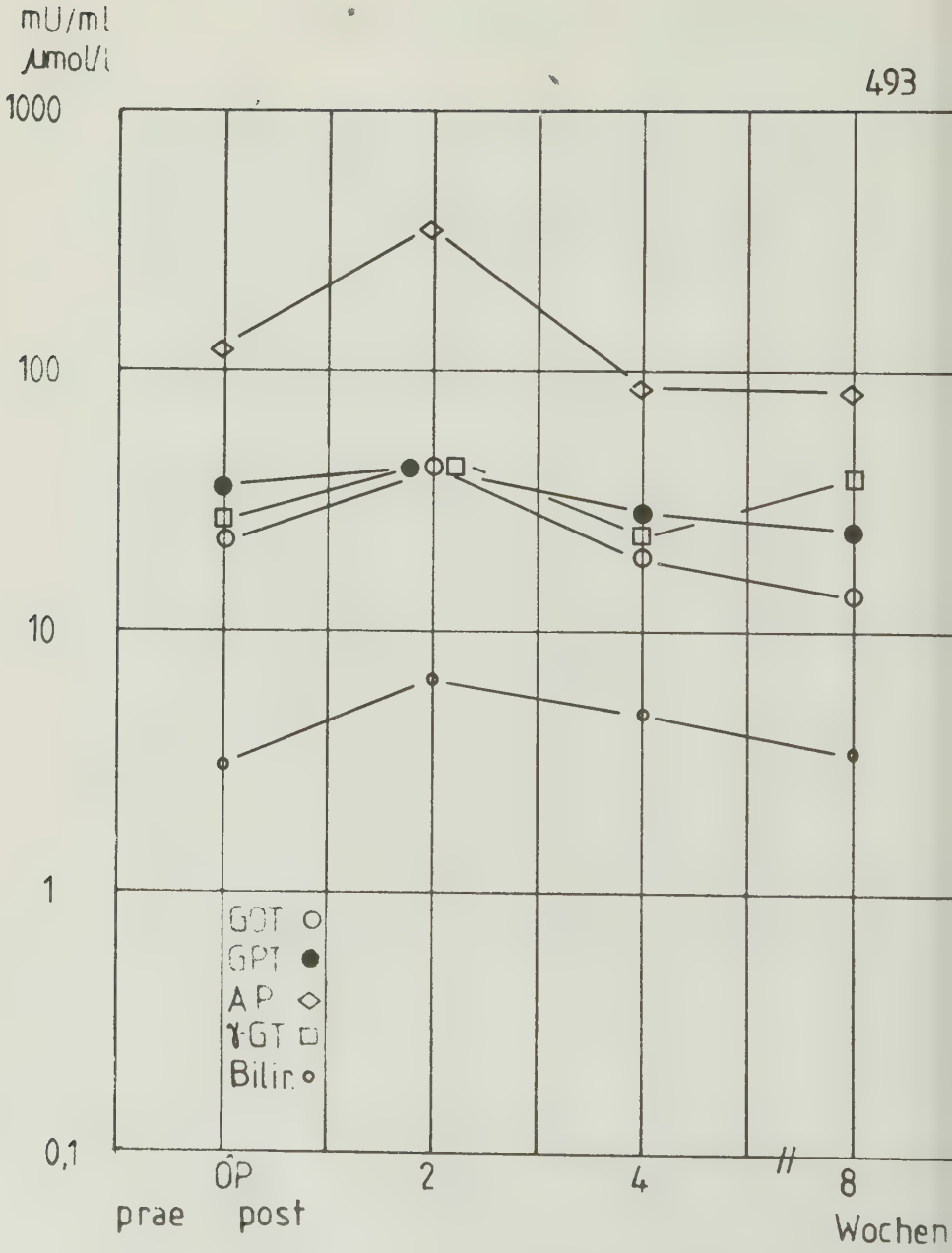
Tier 493:

Die proximale Anastomose war bei der Autopsie 2 mm weit, die distale auf 1 mm eingeengt. Die zwischengeschaltete Gallenblase war normal, der Ductus choledochus leicht aufgeweitet, die Leber bot keinen auffälligen Befund.

In den beiden Anastomosenbereichen fand sich histologisch eine Bindegewebsvermehrung. Die Leber war histologisch ohne Befund.

Die AP war nur bei der ersten postoperativen Untersuchung stark erhöht. Die prae- und postoperativen Werte waren nicht auffällig. Diesem Verlaufsmuster folgen auch die drei anderen bestimmten Enzyme. γ-GT zeigt als einziges Enzym einen deutlichen Anstieg bei der letzten Bestimmung, die aber noch im Normbereich bleibt. Die Kurve der Bilirubinwerte geht der der anderen Parameter parallel, alle Werte bleiben aber im Normbereich. Im Gallepunktat fanden sich praeoperativ keine Keime, vom Dünndarmabstrich wurden Colibakterien angezüchtet. Postoperativ fanden sich in Galle und Dünndarm Bakterien der Coligruppe.

Die HBFS ergab Kurven, die für einen Stau und für einen stark verzögerten Abfluß sprachen.


mU/ml
µmol/l
493
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

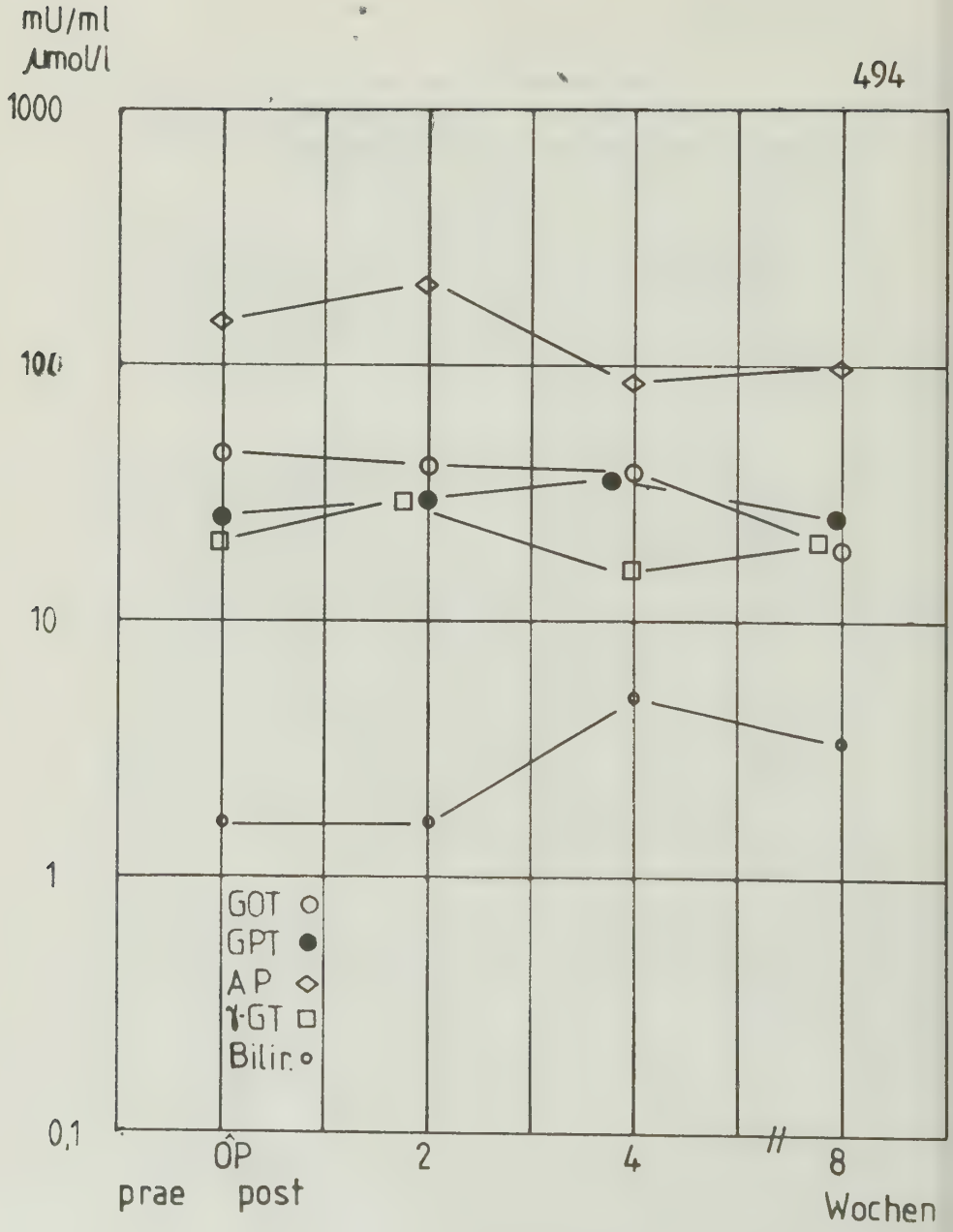
Tier 494:

Die proximale Anastomose war weit und gut durchgängig, die distale eng, der Ductus choledochus war geringgradig aufgeweitet und die Gallenblase mäßig gestaut. Die Leber war makroskopisch ohne Befund.

Histologisch zeigte der Ductus choledochus eine geringe Bindegewebsvermehrung. Die Schleimhaut der Gallenblase war atrophisch. Die Leber zeigte in der Peripherie geringe eosinophile Nekrosen mit Kupffer-Sternzellenreaktion.

Der Kurvenverlauf der Enzyme hat große Ähnlichkeit mit dem bei Tier 493: Anstieg bei der ersten postoperativen Bestimmung und Abfall bei den beiden späteren Bestimmungen. Im Einzelnen zeigt AP den deutlichen Anstieg bei der ersten postoperativen Bestimmung, dann Abfall und leichter Wiederanstieg bei der letzten Bestimmung. Nur der Wert der ersten postoperativen Bestimmung ist erhöht. GOT zeigt den höchsten Wert praeoperativ, um dann zum Versuchsende hin kontinuierlich abzufallen. GPT zeigt insgesamt einen Höhepunkt bei der zweiten postoperativen Bestimmung mit einem Wert, der noch im Normbereich liegt. γ-GT geht der Kurve der AP parallel und zeigt keine pathologischen Werte.

Im Versuchszeitraum konnten durch die Abflußbehinderung mit der HBFS keine Halbwertszeiten gemessen werden.


mU/ml
µmol/l
494
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

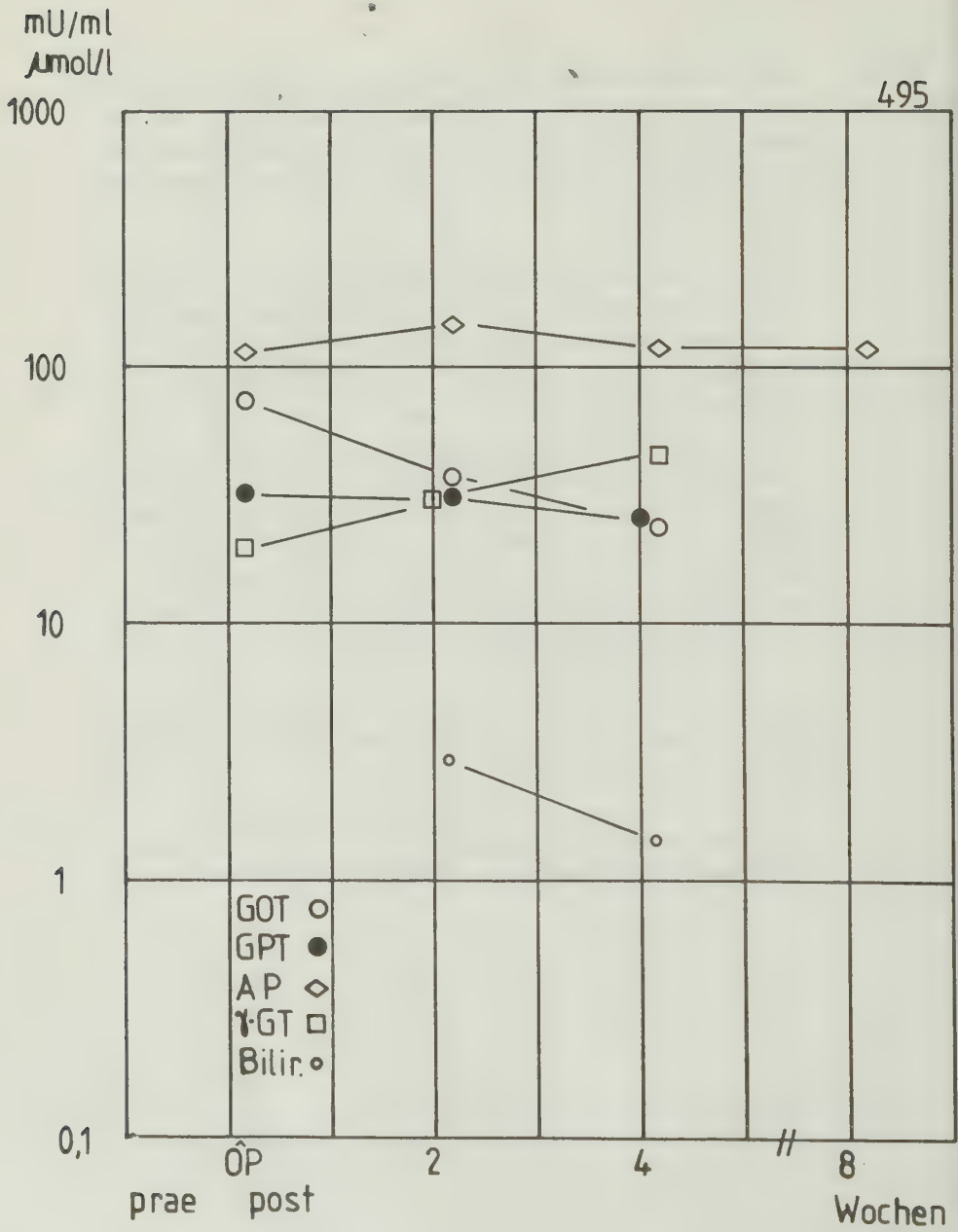
Tier 495:

Bei der Sektion war die proximale und distale Anastomose weit, der Ductus choledochus unauffällig und die Leber ohne Befund. Eine histologische Beurteilung war nicht möglich, da das Untersuchungsmaterial weitgehend autolytisch war.

Die Enzymkurven: AP zeigt einen geraden Verlauf mit allen Werten im Normbereich. Nur die erste postoperative Bestimmung bringt einen leichten Anstieg. GOT zeigt eine steil abfallende Kurve von einem praeoperativ deutlich aus der Norm fallenden Wert auf einen im Normbereich liegenden bei der zweiten postoperativen Bestimmung. GPT zeigt wieder eine Gerade mit leichtem Anstieg bei der zweiten postoperativen Bestimmung. Alle Werte liegen im Normbereich. γ-GT zeigt einen dazu gegensätzlichen Verlauf mit einem Wert, der bei der zweiten postoperativen Bestimmung aus dem Normbereich schon herausführt.

Praeoperativ waren in Galle und Dünndarm keine Bakterien nachweisbar, postoperativ fanden sich in beiden Proben Colibakterien.

Die HBFS ergab nach vier und zehn Wochen Durchflußkurven mit Verzögerungen im Anstieg und Abfall.


mU/ml
µmol/l
1000
100
10
1
0,1
495
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 496:

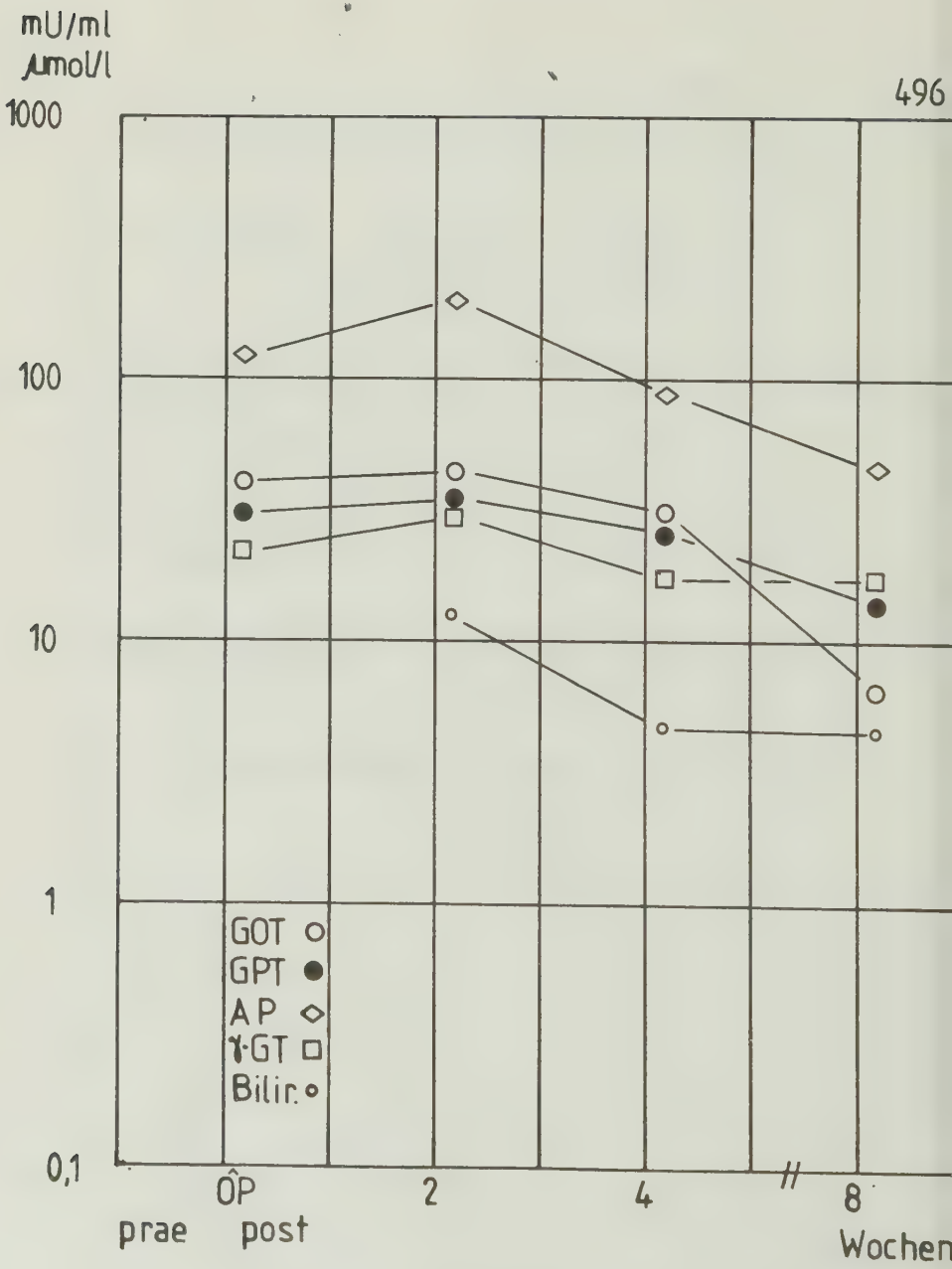
Die proximale und distale Anastomose waren weit, die Gallenblase war schlank und klein, der Ductus choledochus normal und die Leber ohne krankhaften Befund.

Histologisch zeigte sich im Ductus choledochus nur eine leichte Bindegewebsvermehrung, in der Leber eine portale Vermehrung des Bindegewebes.

Die Enzymkurven zeigen den für diese Gruppen typischen Verlauf: Anstieg bei der ersten postoperativen Bestimmung und Abfall bei den beiden anderen Untersuchungen. Alle Werte außer für GOT bei der praeoperativen und der ersten postoperativen Untersuchung blieben im Normbereich. Auffällig ist der Abfall für AP, GOT und GPT auf sehr niedrige Werte bei der letzten Bestimmung.

Praeoperativ fanden sich in Galle und Dünndarm keine Bakterien, postoperativ waren in beiden Proben Bakterien der Coligruppe nachweisbar.

Die HBFS zeigte eine mäßige Abflußbehinderung.


mU/ml
µmol/l
496
1000
100
10
1
0,1
GOT ○
GPT ●
AP ◇
γ-GT □
Bilir. ∘
ÔP
2
4
8
prae
post
Wochen

2.5. Nahtfreie Choledocho-Jejunostomie

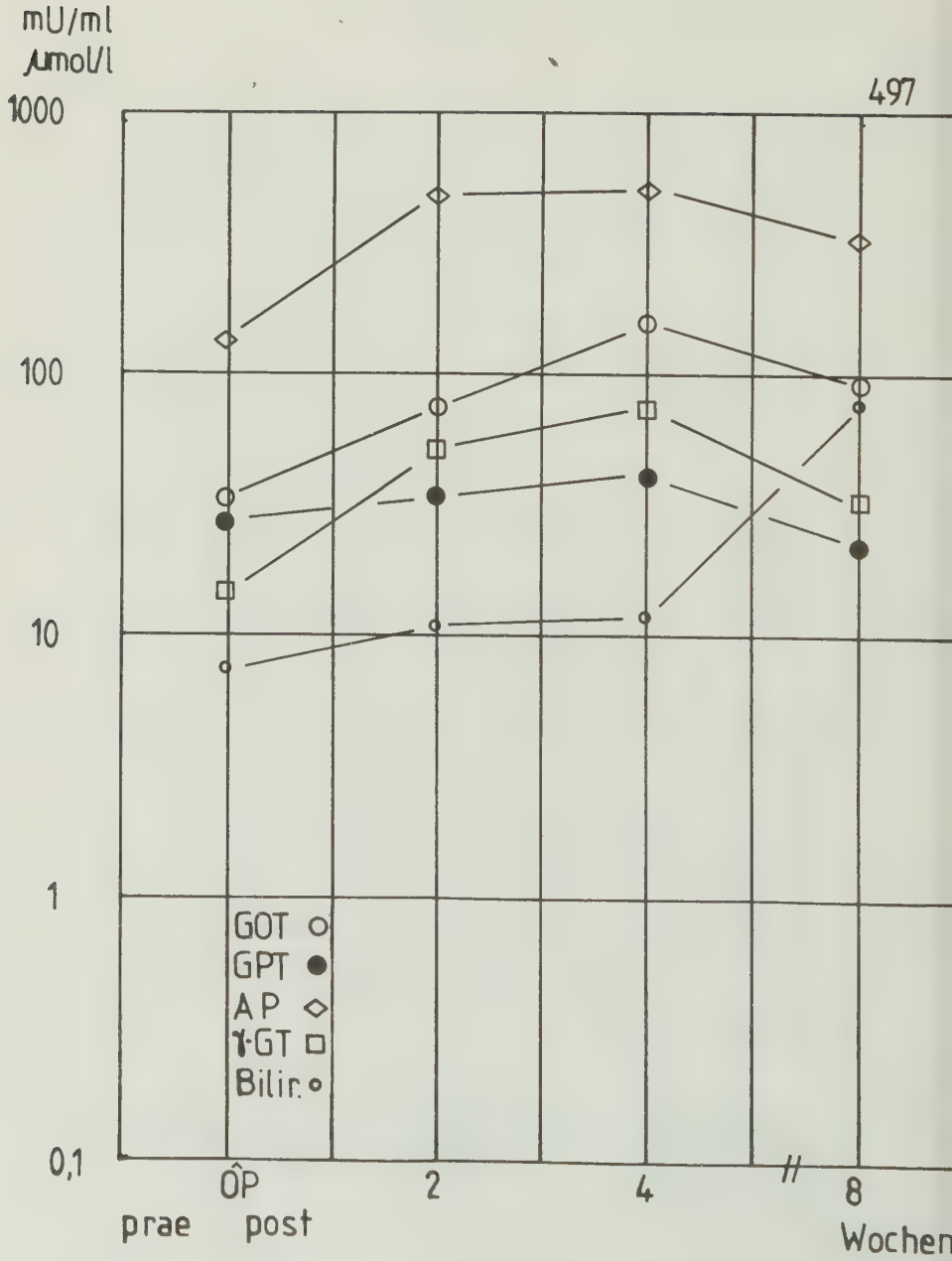
Tier 497:

Bei der Autopsie war die Anastomose stenosiert, der Ductus choledochus stark aufgeweitet und die Leber ikterisch. Zwischen Choledochus und dem Y-Schenkel nahe der Anastomose fand sich eine Fistel.

Histologisch hatte der Ductus choledochus in der Dünndarmwand einen schräg intramuralen Verlauf mit peripherer Stenose. In der Leber fand sich eine mittelschwere Cholangio-Hepatitis.

Die Werte für AP erreichen bei diesem Tier - von normalem Niveau ausgehend - schon bei der ersten postoperativen Untersuchung mit 512 mU/ml fast den höchsten Wert in der ganzen Untersuchungsreihe. Den höchsten Wert erreicht diese Tier mit 586 mU/ml bei der nächsten Untersuchung. Bei der dritten postoperativen Bestimmung fällt AP nur leicht ab. Mit 174 mU/ml erreicht GOT bei diesem Tier beim zweiten postoperativen Termin den höchsten Wert überhaupt. Auch hier ist bei der letzten Untersuchung nur ein geringer Abfall zu messen. GPT und γ-GT zeigen den gleichen Kurvenverlauf. GPT bewegt sich allerdings im Normbereich und γ-GT verläßt diesen nur bei der zweiten postoperativen Bestimmung. Bilirubin steigt erst bei der letzten Untersuchung deutlich an und erreicht hier mit 92 µmol/l den höchsten Wert in der Untersuchung.

Prae- wie postoperativ fanden sich in den Untersuchungsproben keine Bakterien. Durch die HBFS ließ sich nach vier und zehn Wochen ein progressiver Stau nachweisen.


mU/ml
µmol/l
497
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

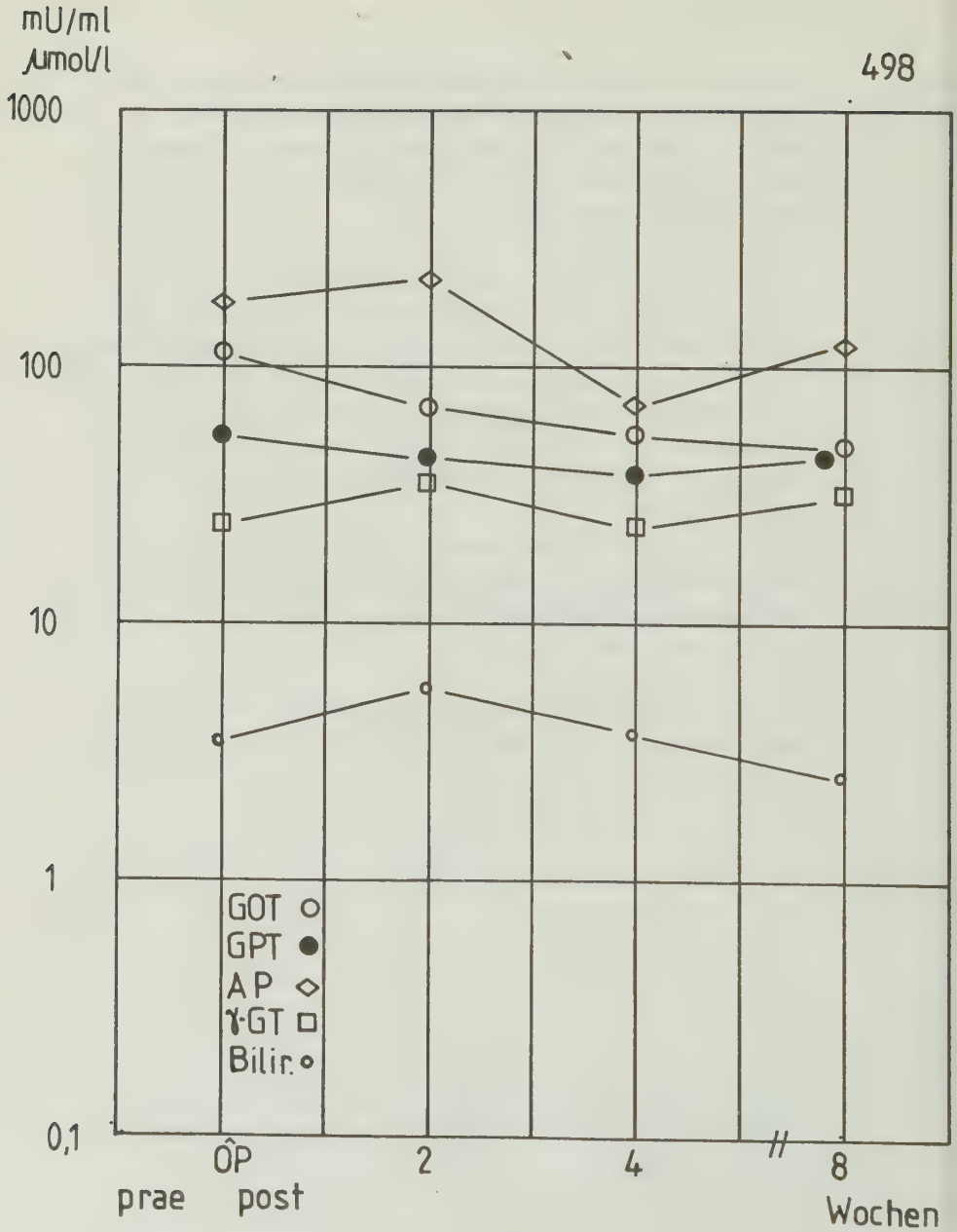
Tier 498:

Die Anastomose war eng aber durchgängig und der Ductus choledochus und die Leber waren aufgeweitet. Im Hauptgallengang fand sich eine beginnende phlegmonös-eitrige Cholangitis und in der Leber eine abszedierende Cholangiohepatitis.

Die Enzymwerte zeigen keine groben Auffälligkeiten. Insgesamt fallen die Kurven im Versuchsverlauf. AP zeigt zwei Wochen postoperativ einen leichten Anstieg aus dem Normbereich heraus. GOT erreicht mit 104 mU/ml den höchsten praeoperativen Wert, fällt aber zum Versuchsende auf einen noch erhöhten Wert. GPT, γ-GT und Bilirubin zeigen keine Besonderheiten.

Das Gallepunktat war praeoperativ ohne Bakterien, im Dünndarmabstrich ließen sich Colibakterien kultivieren. Postoperativ vermehrte sich in der Direktaussaat beider Proben Bakterien der Coligruppe.

Durch die HBFS zeigte sich eine anfänglich diskrete Abflußbehinderung, die sich zum Versuchsende fast normalisierte.


mU/ml
µmol/l
498
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 499:

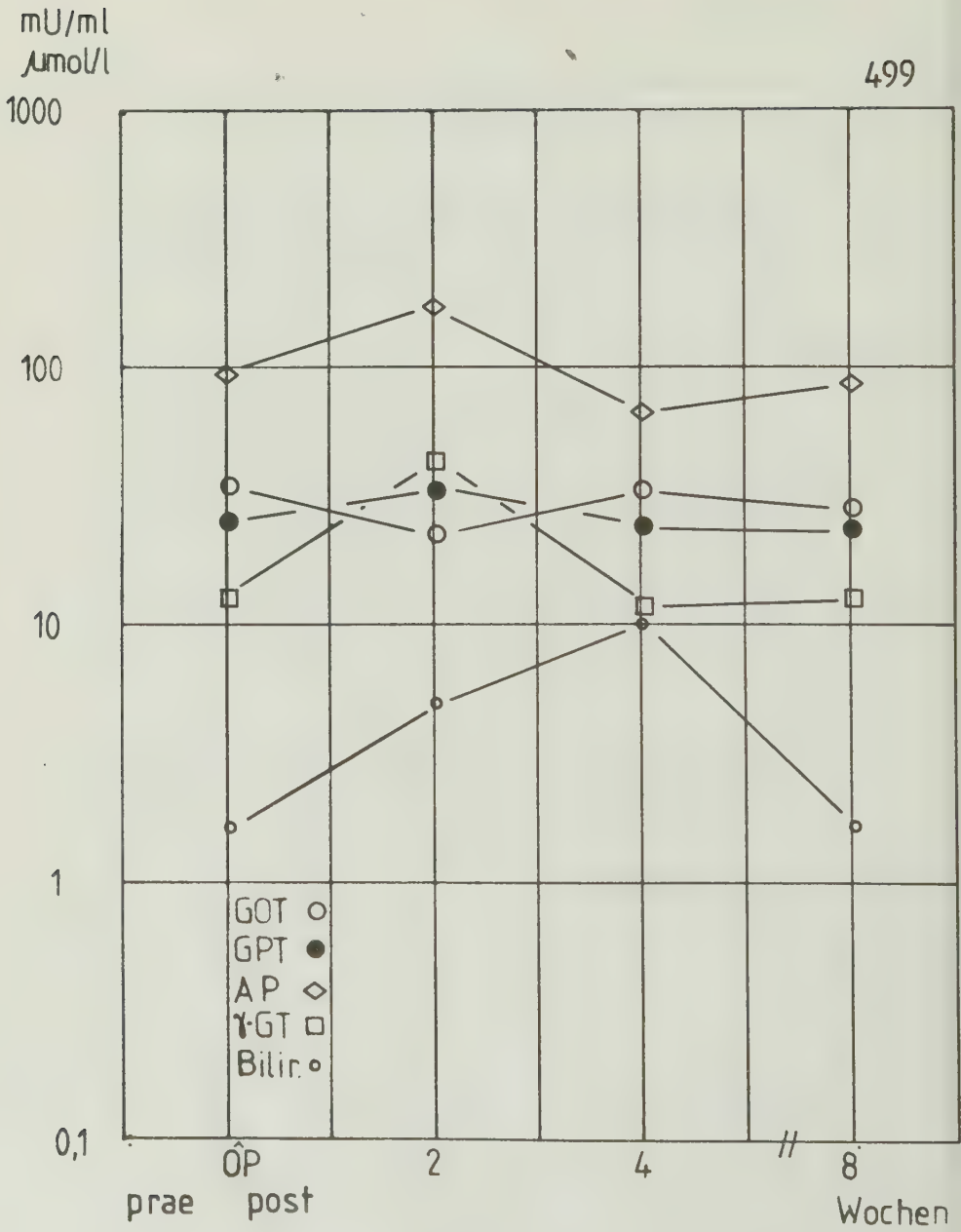
Die Anastomose war durchgängig und Ductus choledochus und Leber waren ohne krankhaften Befund.

Histologisch fand sich im Ductus choledochus eine geringe Bindegewebsvermehrung. Die Anastomose zeigte einen schrägen, in das Schleimhautniveau des Dünndarms eingebauten Verlauf. Die Leber war histologisch ebenfalls ohne Befund.

Die AP steigt zwei Wochen postoperativ deutlich an, der Wert liegt aber noch in der Norm. Die weiteren AP-Werte liegen unter dem Ausgangswert. GPT und γ-GT steigen ebenfalls zur ersten postoperativen Bestimmung an, aber kein Wert ist pathologisch erhöht. GOT fällt von einem hohen, praeoperativen Wert zur ersten postoperativen Bestimmung ab, steigt auf den praeoperativen Wert an und fällt wieder ab. Im normalen Bereich steigt Bilirubin zur zweiten postoperativen Bestimmung an und fällt dann wieder ab.

Im Gallepunktat finden sich praeoperativ Flavobakterien. Die Direktaussaat des Dünndarmabstriches war steril. Postoperativ fanden sich in beiden Proben Colibakterien.

In der HBFS zeigte sich ein nur leicht behinderter Abfluß.


mU/ml
µmol/l
499
1000
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
OP
2
4
8
prae
post
Wochen

Tier 500:

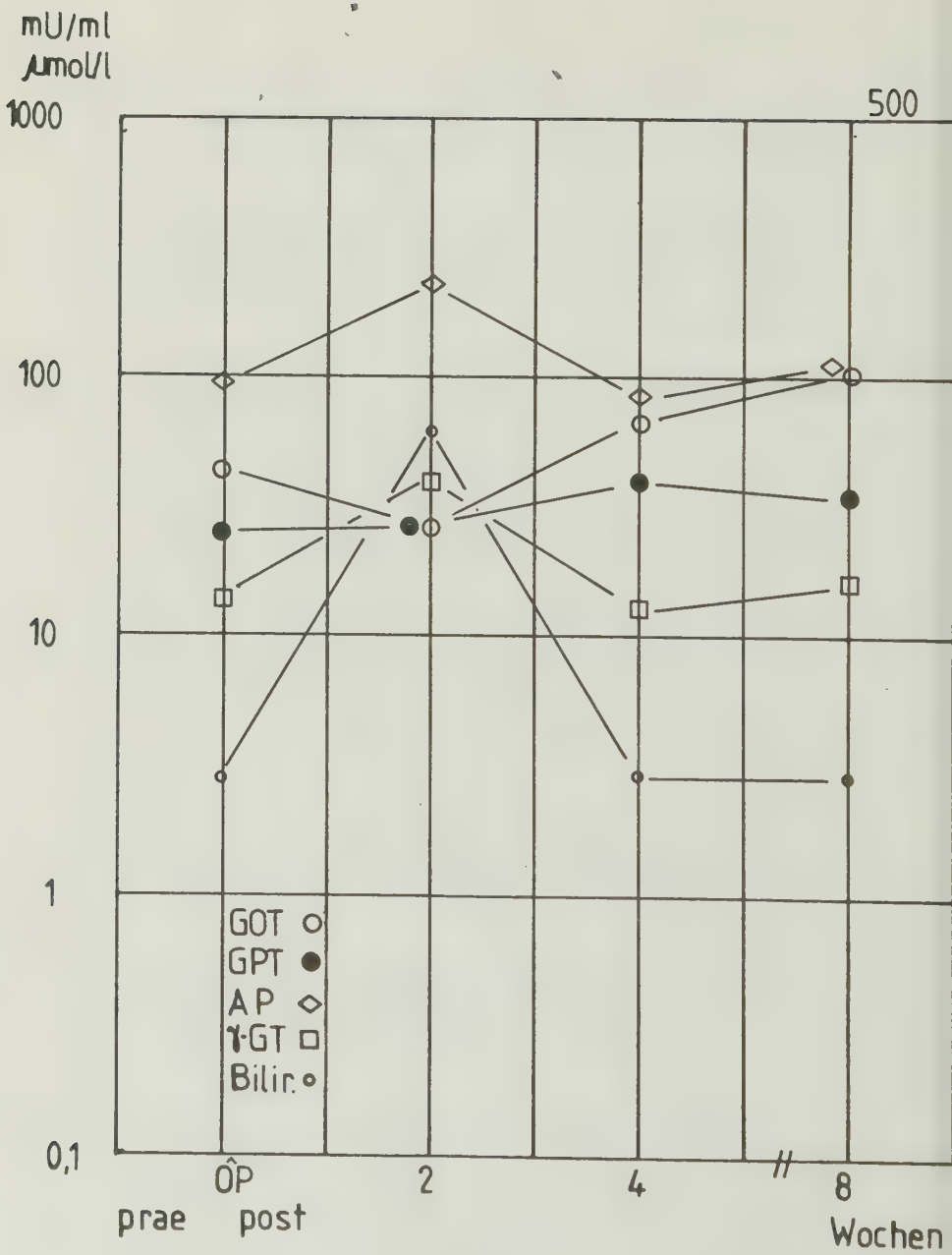
Die Anastomose war durchgängig. Der Ductus choledochus war schräg in das Niveau der Darmwand eingebaut. Die Leber war makroskopisch und mikroskopisch ohne Befund.

Histologisch war im Ductus choledochus eine Bindegewebsvermehrung festzustellen. Auch mikroskopisch zeigte sich deutlich der schräg intramurale Verlauf des Gallenganges.

Die AP zeigte einen ähnlichen Verlauf wie bei Tier 499, nur geht der Anstieg bei der ersten postoperativen Bestimmung in den pathologischen Bereich. γ-GT geht der Kurve der AP-Werte parallel, ohne allerdings deutlich pathologische Werte zu zeigen. GOT zeigt praeoperativ mit 50 mU/ml einen deutlich erhöhten Wert, der nach der Operation wieder sinkt, aber noch pathologisch erhöht ist. GPT zeigt einen ansteigenden Verlauf, die Werte bewegen sich aber in der Norm. Bilirubin ist bei der ersten postoperativen Bestimmung pathologisch erhöht, fällt aber wieder auf den praeoperativ normalen Wert ab.

Im Gallepunktat fanden sich praeoperativ grampositive Kokken und im Dünndarmabstrich spärlich Colibakterien. Galle und Dünndarm waren postoperativ mit Colibakterien kontaminiert.

In der HBFS zeigte sich nach einer Woche kein Abfluß und in den weiteren Untersuchungen Staumerkmale.


mU/ml
µmol/l
1000
500
100
10
1
0,1
GOT
GPT
AP
γ-GT
Bilir.
ÔP
2
4
8
prae
post
Wochen

3. Diskussion

Die chirurgischen Probleme der Lebertransplantation sind weitgehend standardisiert (37). Das chirurgische Hauptproblem bleibt, eine zufriedenstellende Galleableitung zu erzielen. Eine Anastomose, die ungehindert Galleabfluß gewährt, Infektionen und Schädigungen durch Reflux in die Gallenwege möglichst verhindert, ist eine der Grundlagen für eine erfolgreiche Lebertransplantation und alle Operationen an den Gallenwegen und angrenzenden Organen. Verschiedene Gallengang-Anastomosen an nicht transplantierten Tieren wurden erprobt und sollen in ihrer Wertigkeit mit dem oben erklärten Ziel verglichen werden.

Die End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus ist der Versuch, den Galleabfluß unter Erhalt des Sphincter Oddi zu rekonstruieren. Gegenüber der Cholezystduodenostomie findet sich in der Literatur eine geringere Neigung zu Cholangitiden und biliären und hepatischen Infektionen (7, 6, 8). Calne (24 a) weist auf die Bedeutung des Erhalts des Sphincter Oddi für eine Verhinderung von Cholangitiden hin. Leider ist die Anastomosierung des Ductus choledochus in dessen mittlerem Drittel einer besonderen Gefahr der Stenosierung und Nahtinsuffizienz ausgesetzt (30), weil das mittlere Drittel des Ductus choledochus in der Hälfte der Fälle von keiner makroskopisch erkennbaren Arterie erreicht wird (26) und damit für den distalen Spendercholedochus eine kritische Blutversorgung besteht. Neben der Neigung zur Fistelbildung mit nachfolgender Peritonitis hat die End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus eine Tendenz zur Narbenschrumpfung und damit zur Stenose (38), die die Bakterienzahl in der, wie unsere Untersuchungen zeigen, normalerweise bakterienfreien Galle stark ansteigen läßt und durch die Erhöhung des intraduc-

len Druckes eine Dissemination wahrscheinlicher macht (44). Unsere Untersuchungen zeigten in dieser Gruppe bei drei Tieren (481, 483 und 484) eine deutliche Stenosierung der Anastomose mit Schleimhautnekrosen. Diese wohl ischämisch bedingten Stenosen lassen sich labormäßig in einem Anstieg der Kurven von AP, γ-GT, GOT und auch Bilirubin nachweisen. Ein unauffälliger Kurvenverlauf fand sich bei Tier 482, das bei Versuchsende eine gut durchgängige Anastomose hatte. Unter dem Schutz des erhaltenen und intakten Sphincters blieb eine Keimeinwanderung vom Dünndarm her aus. Die sterilen Galleabstriche bei Tier 481 und 484 waren durch die nahezu vollständige Stenose der Anastomose bedingt. Die partielle Stenose bei Tier 483 führte zu einer Keimbesiedlung der extrahepatischen Gallengänge und zum Versuchsende zu einem Anstieg von AP und GPT.

Die Choledocho-Cholezysto-Choledochostomie

Die Interposition der Gallenblase (5) ermöglicht eine spannungsfreie Anastomose, den Erhalt des Sphincter Oddi und verspricht damit Schutz vor bakterieller Besiedelung der Gallengänge. Ist schon die Choledocho-Choledochostomie der Gefahr der Stenosierung der Anastomose ausgesetzt, so wird durch zwei Anastomosen im abführenden Gallengangsystem die Gefahr der Stenose eher größer.
Bei unseren Versuchstieren waren drei Gallepunktate mit Colibakterien und eines mit apathogenen Mikrokokkazeen kontaminiert. Schon die Stenosierung einer der Anastomosen - zweimal war die distale Anastomose betroffen - resultierte in Galleaufstau, Keimbesiedlung und Cholangitis. Auffällig bei der laborchemischen Untersuchung war der passagere postoperative Anstieg der Enzyme (besonders AP und γ-GT), der zu Versuchsende wieder abfiel. Die von Calne (5) beschriebene Einpflanzung einer T-Drainage soll die Galleableitung über die Anastomose sicherstellen. Starzl (47) erhebt allerdings den Verzicht auf Drainagen im Gallengangsystem zu einem Prinzip, dem möglichst zu folgen sei.

Die Cholezysto-Jejunostomie

Auf der Suche nach einer verbesserten Galleableitung wurde die Cholezysto-Jejunostomie seit 1973 (48) die bevorzugte Methode Starzls. Das Gallengangsystem sollte möglichst weit vom bakterienhaltigen Darminhalt entfernt bleiben, und da große Teile der extrahepatischen Gallengänge erhalten bleiben (36), ist bei einem Verschluß eine Umwandlung und zweite Rekonstruktion möglich. Allerdings (47) kann die Cholezysto-Jejunostomie bei einem Patienten angewandt, der etwa durch ein Leberversagen ausgeprägte Kollateralen im Dünndarmsegment hat, eine schwierige und zeitraubende Operation sein, die eine Lebertransplantation zusätzlich kompliziert.
Bei unseren Versuchstieren kam es durch Stenosierung des Ductus cysticus zu Gallestau, praestenotischer Aufweitung des Gallenganges mit deutlicher Bindegewebsvermehrung im Ductus choledochus und in der Leber. Als Zeichen des gestörten Galleflusses kam es bei einem Tier (492) zur Bildung eines Gallensteines im Ductus cysticus. In der Gallenblase fanden sich bei diesem Tier faeces. Die Enzymwerte waren in dieser Gruppe erhöht mit steigender Tendenz zum Versuchsende. Gallestau und die weite Verbindung der Gallenblase mit dem Darm - trotz ausgeschalteter isoperistaltischer Jejunumschlinge - führten zu einer deutlichen bakteriellen Kontamination. In der Literatur findet sich die Empfehlung (36) auf den Ductus cysticus wegen des hohen Stenoserisikos (37) bei der Rekonstruktion der Gallenwege zu verzichten.

Die Choledocho-Jejunostomie

Die weite, spannungsfreie Anastomose des Ductus choledochus mit einer möglichst langen ausgeschalteten Dünndarmschlinge nach Roux soll einen ungehinderten Galleabfluß ermöglichen und den Reflux von Darminhalt und damit die bakterielle Besiedelung der Gallenwege verhindern.
Unsere Versuchstiere zeigten über den ganzen Versuchsverlauf eine gute Galleableitung. Die Serumenzymwerte waren

in der Tendenz über die Versuchsdauer fallend und nur postoperativ deutlich erhöht. Die histologische Untersuchung zeigte dagegen Zeichen der Cholangitis, bei einem Tier eine abszedierende Cholangiohepatitis. Nur bei einem Tier war bei gut durchgängiger Anastomose ein steriler Galleabstrich zu gewinnen. Die übrigen Tiere hatten mit Darmflora besiedelte Gallenwege.

Die nahtfreie Choledocho-Jejunostomie

Die intramurale schräge Einpflanzung des Ductus choledochus in das Jejunum versucht die Vorteile, die die Choledocho-Jejunostomie bietet, durch ein operationstechnisch einfacheres Verfahren zu vermehren. Eine direkte Anastomose des Ductus choledochus entfällt und da keine Schleimhautnähte angelegt werden, ist die Anastomose frei von Fremdkörperreaktionen, die durch Nahtmaterial verursacht werden können.
Die autoptischen Untersuchungen zeigten, daß die Einmündungsstelle des Gallenganges sich zu einer schlitzförmigen Öffnung umgebildet hatte. In Verbindung mit dem schrägen, in Peristaltikrichtung weisenden Durchtritt durch die Darmwand (Ventileffekt) kann so ein Schutz vor aufsteigenden Infektionen geschaffen werden.
Eine Gefahr stellte bei unseren Versuchen die zu kräftige seromuskulöse Überwallung dar, die in Verbindung mit dem postoperativen Oedem zu Stenose, Gallestau und Cholangitis führte. Die Enzymwerte - besonders die alkalische Phosphatase - spiegeln diesen Sachverhalt mit sehr hohem postoperativem Anstieg, deutlichem Abfall und langsamem Anstieg zu Versuchsende wieder.

3.6. Fortführende Diskussion

Die bakteriologischen Befunde zeigen, daß Gallenblase und Gallenwege beim Göttinger Miniaturschwein normalerweise (in 90 %) nicht von Bakterien besiedelt sind. Im oberen Dünndarm dagegen konnten bei 40 % unserer Versuchstiere praeoperativ Bakterien nachgewiesen werden. Acht Wochen nach Anlegen einer biliodigestiven Anastomose waren bei 75 % die extrahepatischen Gallenwege und bei 90 % der obere Dünndarm mit Bakterien kontaminiert.

Die in der Galle bestimmten Bakterien besiedeln in der Mehrzahl als normale Bakterienflora den Darm, aus dem sie intrakanalikulär in die Gallenwege aufgestiegen sind. Als weitere Infektionswege sind Blut- und Lymphgefäße anzunehmen. Im Blut kreisende Colibakterien oder Enterokokken finden im Anastomosenbereich mit einer durch die Operation beeinträchtigten Blutversorgung günstige Pforten.

Bei Durchtrennungen des Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale besteht immer die Gefahr, die hier verlaufenden Lymphgefäße (33) zu verletzen und so den Lymphabstrom von den Gallengängen in die Leber als wichtigste Strombahn zu unterbrechen. Hirsig (21) konnte experimentell zeigen, daß ein alleiniger Verschluß des Gallenganges nicht zu einer Cholangitis führt. Wurden dazu noch alle Lymphbahnen in der Leberpforte und im Ligamentum hepatoduodenale unterbrochen, so entwickelte sich unter anderem eine Cholangitis. Die Ursachen für eine bakterielle Besiedlung der Gallengänge können nicht auf eine einzige Ursache zurückgeführt werden. So sahen auch wir bei vollständiger Stenose einer Anastomose eine keimfreie Galle. Eine partielle Stenose führte dagegen in allen Fällen zu bakteriologisch, laborchemisch und morphologisch nach-

weisbaren Cholangitiden. Die Verzögerung des Galleflusses, der zu einem schnelleren Anstieg der Keimzahlen führt und der Druckanstieg vor der Stenose, der eine durch die Operation schon geschädigte Mukosa leichter zur Ruptur bringt und sie damit für Bakterien durchlässiger macht, sind weitere Komponenten der Entstehung einer Cholangitis bei unseren Versuchstieren.

Die Übereinstimmung der makroskopisch-anatomischen Befunde mit den übrigen Untersuchungsergebnissen ist nicht durchgehend: Bei vollständigem Verschluß des Gallenganges finden sich keine Zeichen einer bakteriellen oder histologisch nachweisbaren Cholangitis (481, 497) aber eine anhaltend hohe AP. Bei eingeengter Anastomose oder engem Ductus choledochus finden sich sowohl Zeichen der bakteriologischen wie auch der histologischen Cholangitis (489, 498) oder nur Zeichen der bakteriologischen Cholangitis (493, 494). Die AP ist in dieser Gruppe nur bei einem Tier (489) zu Versuchsende noch deutlich erhöht, bei den übrigen Tieren (498, 493, 494) normalisieren sich die erhöhten Werte zu Versuchsende.

Eine leichte bis mäßige Bindegewebsvermehrung in den histologischen Schnitten der Gallenganganastomosen als Zeichen einer chronisch-sklerosierenden Entzündung und Riesenzellgranulome als Hinweis auf eine chronisch-granulierende Entzündung finden sich in fast allen Schnitten. Eine starke Bindegewebsvermehrung zeigen aber nur die wenig durchgängigen Anastomosen.

Andere histo-pathologische Befunde wie Bindegewebsvermehrung der Leber, Pericholangitis und Cholangiohepatitis lassen sich sowohl bei gut durchgängigen wie auch bei stenosierten Anastomosen erheben.

Das empfindlichste und zuverlässigste laborchemische Zeichen einer veränderten Galleableitung war in unserer Untersuchung die alkalische Phosphatase im Serum. Sie zeigt am deutlichsten schon bei der ersten postoperativen Untersuchung mit einem Anstieg einen Gallestau an, der am wahrscheinlichsten auf ein Ödem im Bereich der Anastomose zurückzuführen ist. Ein anhaltend hoher Wert, der zum Teil zu Versuchsende noch weiter ansteigt, ist als weiterbestehende Stenose, die durch bakterielle Entzündung und oder ischämische Schädigung zu einer narbigen Einengung führt, zu interpretieren.

Bei fast allen Kurvenverläufen geht die γ-GT der Kurve der AP parallel ohne aber in den meisten Fällen mit so deutlich erhöhten Werten wie die AP eine Cholestase anzuzeigen, so daß erst retrospektiv im Kurvenverlauf und im Vergleich mit der AP und nicht aus dem Einzelwert eine Aussage getroffen werden kann.

GOT und GPT folgen - betrachtet man alle Kurververläufe - ebenfalls den Kurven der AP und γ-GT. Sie zeigen aber nicht den deutlichen Anstieg wie die AP bei einer Cholestase und normalisieren sich auch bei bestehender Stenose, so daß GOT und GPT allein betrachtet, in unserem Versuch wenig verläßliche Parameter sind.

Für das Serum-Bilirubin gilt ebenfalls, daß die Kurve zu Beginn, bedingt durch das postoperative Ödem an der Anastomose, der der AP parallel läuft, dann bei allen Tieren (außer 497) zum Versuchsende hin abfällt. Nur bei einer kompletten Stenose des Gallenganges stieg der Wert bei der dritten postoperativen Bestimmung auf 5,4 mg%. Sonst lagen die Werte unter 1 mg%! Bilirubin scheint beim Göttinger Miniaturschwein kein empfindlicher cholestaseanzeigender Parameter zu sein. Selbst

bei schweren Stenosen, die die anderen gemessenen Laborparameter deutlich ansteigen lassen, findet sich beim Serumbilirubin keine Entsprechung.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum frühzeitig Stenosen und gefährdete Anastomosen erkennen läßt:

Von den acht Tieren (Tab.3) mit Befunden, die einer Obstruktion entsprechen (Verwachsungen der Anastomose mit oder ohne Fistelbildung, stenosierte und verschlossene Anastomosen, aufgeweiteter Gallengang), hatten sechs bei der ersten postoperativen Untersuchung nach zwei Wochen einen AP-Wert über 200 µmol/ml. Ein Tier zeigte bei dieser Untersuchung ebenfalls einen hohen AP-Wert, eine Bindegewebsvermehrung in der Leber, makroskopisch aber keine Zeichen der Obstruktion.

Nur bei zwei Tieren dieser Gruppe waren die hohen AP-Werte auch in den beiden nächsten Untersuchungen zu bestimmen, bei den sechs anderen normalisierten sie sich wieder. Ein Tier mit Obstruktion, das unmittelbar postoperativ einen niedrigen AP-Wert hatte, entwickelte erst zu Versuchsende einen deutlichen Anstieg.

Den neun bei der Sektion als gut durchgängig befundenen Anastomosen war dagegen nur bei einem Tier postoperativ ein erhöhter AP-Wert zuzuordnen.

In unserer Untersuchung erwies sich ein erhöhter AP-Wert - auch wenn er postoperativ nur kurzfristig erhöht war - als ein gewichtiger Hinweis auf eine Obstruktion des anastomosierten Gallenganges.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung werden fünf unterschiedliche Operationstechniken zur Gallenganganastomosierung an jungen, nicht transplantierten Göttinger Miniaturschweinen unter gleichen Bedingungen angewandt und daraufhin untersucht, ob sie zur Anastomosierung der Gallenwege bei orthotopen Lebertransplantationen geeignet sind. Die Auswirkungen der Operationsmethode auf die Leber, die zur Anastomosierung benutzten Strukturen und den Gallefluß wurden durch Bestimmungen von Enzymen (AP, γ-GT, GOT, GPT) und Bilirubin vor der Operation und im Verlauf von acht Wochen nach der Operation untersucht. Die Keimbesiedlung von Galle und Dünndarm wurde während der Operation und bei der Sektion bestimmt, bei der auch die Histologie gewonnen wurde.

Die Untersuchung bestätigt, daß die Galleableitung die "Achillesferse der Lebertransplantation" bleibt. Keine der fünf angewandten Operationstechniken erwies sich als vollkommen. Die beste Galleableitung läßt sich mit der Choledocho-Jejunostomie erreichen. Die technisch einfachere Anastomosierung der Gallenblase mit dem Dünndarm zeigte den Nachteil der Stenosierung des Ductus cysticus. Beide Verfahren haben trotz ausgeschalteter Roux-Y-Schlinge den Nachteil des Reflux von Darminhalt und folgender aszendierender Infektion. Die End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus vermeidet durch den Erhalt des Sphinkter Oddi den Reflux und damit die aufsteigende Cholangitis. Narbige Stenosierungen aufgrund der Eigenart der Blutversorgung des Ductus choledochus führen zur Cholestase und nachfolgender Cholangitis. Die Interposition der Gallenblase bringt keine Vorteile; trotz Erhalt des Sphinkter Oddi waren alle Gallengänge bakteriell besiedelt. Die nahtfreie intra-

murale Einpflanzung des Ductus choledochus, die die Anastomosierung des Ductus choledochus im Bereich der kritischen Blutversorgung vermeidet und einen passiven Verschlußmechanismus besitzt, verspricht eine ungehinderte Galleableitung und zeigte eine nur geringe bakteriologische Kontamination.

Die shinktererhaltende End-zu-End-Anastomose des Ductus choledochus ist die anzustrebende, weil die Physiologie der Gallenwege am wenigsten verändernde Operationsmethode. Hier, wie bei der Choledocho-Jejunostomie mit schrägem intramuralem Verlauf, muß der freie Gallefluß auch in der postoperativ-ödematösen Phase sichergestellt sein, damit die Vorteile der Methode nicht durch sekundäre Schädigung verlorengehen. Die Verwendung einer Gallengangdrainage zur zeitlich begrenzten Ableitung der Galle ist als Möglichkeit denkbar.

Die Verlaufsbestimmung von Serumenzymen, besonders der alkalischen Phosphatase, ermöglicht frühzeitig eine Aussage über die Funktionsfähigkeit der Gallengangana-stomosen.

C. T A B E L L E N

Tabelle 1

		Laborchemische Untersuchungen									
		praeoperativ					2 Wochen postoperativ				
Gruppe	Tier-Nr.	GOT	GPT	γ-GT	AP	Bili.	GOT	GPT	γ-GT	AP	Bili.
I	481	51	33	31	29	6,6	70	23	75	408	49
I	482	82	24	14	99	1,7	33	30	16	77	5,1
I	483	58	59	33	305	2,5	17	17	21	72	1,7
I	484	24	33	29	143	3,3	-	-	120	495	-
II	485	38	21	19	114	6,6	21	27	21	70	3,4
II	486	145	54	31	221	7,5	41	30	35	88	-
II	487	41	36	67	247	3,3	19	41	30	99	3,4
II	488	50	22	12	206	3,3	18	29	12	105	1,7
III	489	27	27	25	124	6,6	35	33	13	61	1,7
III	490	28	29	20	176	-	16	31	22	149	1,7
III	491	47	41	24	176	3,3	43	48	30	204	1,7
III	492	29	42	25	207	13,3	17	34	30	121	3,4
IV	493	25	37	28	128	3,3	46	47	44	363	6,8
IV	494	47	26	21	154	1,7	41	30	30	209	1,7
IV	495	84	26	2	130	-	41	38	35	165	3,4
IV	496	42	32	23	132	-	47	37	33	204	13,6
V	497	37	30	16	144	8,3	82	38	58	512	11,9
V	498	104	49	22	164	3,3	63	40	32	198	5,1
V	499	35	26	13	99	1,7	23	34	44	176	5,1
V	500	50	28	16	111	3,3	30	31	46	273	71,4

Werte in mU/ml und µmol/l

Tabelle 2

		Laborchemische Untersuchungen									
		4 Wochen postoperativ					8 Wochen postoperativ				
Gruppe	Tier-Nr.	GOT	GPT	γ-GT	AP	Bili.	GOT	GPT	γ-GT	AP	Bili.
I	481	14	31	68	330	6,8	10	25	42	176	4,9
I	482	25	27	16	99	3,4	43	27	13	72	1,7
I	483	21	54	26	132	5,1	10	44	12	174	2,9
I	484	14	35	19	146	10,2	13	29	29	152	3,2
II	485	28	34	59	88	10,2	10	9	15	61	3,2
II	486	43	27	31	116	5,1	21	36	39	196	4,0
II	487	29	25	69	94	6,8	19	22	30	96	3,2
II	488	36	22	27	94	5,1	-	-	-	-	-
III	489	42	26	38	226	6,8	27	22	37	262	3,2
III	490	16	33	21	174	6,8	23	33	19	204	-
III	491	46	46	33	99	5,1	53	54	26	168	1,7
III	492	22	46	37	130	8,5	43	55	53	146	4,6
IV	493	20	30	25	88	5,1	14	25	39	83	3,4
IV	494	38	37	16	89	5,1	19	25	21	99	3,2
IV	495	28	31	54	141	1,7	-	-	-	-	-
IV	496	33	28	19	95	5,1	7	15	19	50	4,9
V	497	174	45	81	586	13,6	103	24	36	371	92,3
V	498	50	35	22	66	3,4	46	43	29	110	2,4
V	499	35	25	12	69	10,2	29	25	13	88	1,7
V	500	77	46	15	99	3,4	122	41	19	130	3,2

Werte in mU/ml und µmol/l

Tabelle 3

Morphologische Befunde

Operationsart	Tier-Nr.	Verwachsung der Anastomose	Fistel	Anastomose durchgängig	Anastomose stenosiert	Anastomose verschlossen	DCH normal	DCH eng	DCH aufgeweitet	Gallenblase normal	Gallenblase klein	Gallenblase aufgeweitet	Leber normal	Leber derb	Leberabszeß	Ikterus	DCH Bindegewebsvermehrung	DCH Riesenzellgranulome	phlegmonös eitrige Cholangitis	DCH Schleimhautnekrose	Cholangiohepatitis	Pericholangitis	Leber Bindegewebsvermehrung
I	481	+	-	(+)	++	-	-	-	+	ø	ø	ø	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-
I	482	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-
I	483	-	-	+	(+)	-	-	-	+	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
I	484	-	-	+	+	-	-	-	+	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-
II	485	-	-	+++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
II	486	-	-	+++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
II	487	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
II	488	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
III	489	+	-	(+)	+	-	-	-	±	-	+	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-
III	490	-	-	++	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
III	491	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
III	492	-	-	+++	-	-	+	-	(+)	-	+	-	+	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-
II	488	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
II	487	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
II	486	-	-	+++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
II	485	-	-	+++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
I	484	-	-	+	(+)	-	-	+	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-
I	483	-	-	+	-	-	-	+	+	ø	ø	ø	+	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-
I	482	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
I	481	+	-	(+)	++	-	-	-	+	ø	ø	ø	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-
VI	494	++	-	p++ d-	-	-	+	-	(+)	-	-	(+)	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
VI	495	-	-	p+ d+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
VI	496	-	-	p+ d+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
V	497	+	+	-	-	+	-	±	-	-	-	-	-	+	-	++	+	-	-	-	+	-	+
V	498	-	-	(+)	-	+	-	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-
V	499	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
V	500	-	-	++	-	-	+	-	-	ø	ø	ø	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

+ = ja, - = nein, ø = entfällt, p = proximal, d = distal, DCH = Ductus choledochus

Tabelle 4

Bakteriologische Befunde praeoperativ

	Gallepunktat		Dünndarmabstrich	
481	DA	-	K	C
482	DA	-	K	C
483	DA	-	DA	-
484	DA	-	DA	-
485	DA	-	DA	-
486	DA	-	DA	-
487	DA	-	DA	-
488	DA	-	K	C
489	DA	-	K	C
490	DA	-	DA	-
491	DA	-	DA	-
492	DA	-	DA	-
493	DA	-	K	C
494	DA	-	K	C
495	DA	-	DA	-
496	DA	-	DA	-
497	DA	-	DA	-
498	DA	-	K	C
499	K	F	DA	-
500	K	gK	DA	C

DA Direktaussaat
K Kultur
\- steril
C Coligruppe
F Flavobakterien
gK grampositive Kokken

Tabelle 5

Bakteriologische Befunde postoperativ

	Gallepunktat		Dünndarmpunktat	
481	DA	-		C, P
482	DA	-		C, P
483	A	Pm	A	Pm
484	DA	-		Darmflora
485	DA	-	DA	-
486	DA	C	DA	C
487	DA	C, Kl	DA	C, Kl
488	DA	Kl	DA	Kl
489	DA	C, E	DA	C
490	DA	C	DA	C
491	DA	C	DA	C
492	DA	C, E	DA	C, E
493		C, Cg		C, Cg
494	K	M	K	C
495		C		C
496		C, Cg		C, Cg
497	DA	-	DA	-
498	DA	C, Cg	DA	Cg
499	DA	C	DA	C

DA Direktaussaat
K Kultur
A Anreicherung
- steril
C Colibakterien
Cg Coligruppe
E Enterokokken
P Proteus
Pm Proteus mirabilis
M apathogene Mikrokkazeen
Kl Klebsiellen

Tabelle 6

Keimbesiedelung in den verschiedenen Operationsgruppen

	praeoperativ		postoperativ	
Gruppe	Galle	Dünndarm	Galle	Dünndarm
I	ø	2, C	1, P	4, C, P
II	ø	1, C	3, C, Kl	3, C, Kl
III	ø	1, C	4, C, E	4, C, E
IV	ø	2, C	4, C, M	4, C
V	2, F, gK	2, C	3, C	3, C

1 - 4: Zahl der kontaminierten Proben in einer Gruppe

ø steril
F Flavobakterien
gK grampositive Kokken
C Colibakterien
P Proteus
Kl Klebsiellen
E Enterokokken
M apathogene Mikrokokazeen

D. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BENZER, H., FREY, R. et al: Anaesthesiologie Intensivmedizin und Reanimation.
Berlin (1982)

2. BÖDDENER, A.: Intubationsversuche bei Läuferschweinen.
Inaugural-Dissertation.
Hannover (1971)

3. BUNTENKÖTTER, S.: Anästhesiologische Untersuchungen an Jungschweinen.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 86 10, 409 - 415 (1979)

4. BUNTENKÖTTER, S.: Elektrokardiographische Befunde bei Jungschweinen während der Narkoseprämedikation mit Atropin/Azaperon in alternierender Applikationsfolge.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 83 5, 207 - 211 (1976)

5. CALNE, R. Y.: A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts.
Ann. Surg. 184, 605 - 609 (1976)

6. CALNE, R. Y., WHITE, H. J. O., BINNS, R. M., HERBERTSON, B. M., MILLARD, P., R., PENA, J., SALAMAN, J. R., SAMUEL, D. R. and DAVIS, D. R.: Immunosuppressive effects of the orthotopically transplanted porcine liver.
Trans. Proc. 1., 321 - 324 (1969)

7. CALNE, R. Y.: The present position and future prospects of organ transplantation.
Ann. Roy. Coll. Surg. 42, 283 (1968)

8. DENT, D. M., HICKMAN, R., UYS, C. J., SAUNDERS, S., TERBLANCHE, J.:
The natural history of liver allo- and auto-transplantation in the pig.
Br. J. Surg. 58, 407 - 413 (1971)

9. EL-NABI, F.M.A.: Züchtung eines Miniaturschweines als Versuchs- und Laboratoriumstier.
Dissertation
Göttingen (1975)

10. FLÜCKIGER, M.: Enzymaktivitäten in Serum und Organen des jungen Schweines.
1. Mitteilung.
Zbl. Vet. Med. A, 24, 195 - 204 (1977)

11. FLÜCKIGER, P.: Die Analyse von Azaperon (Stresnil) in Schweinenieren: Eine methodische Untersuchung.
Inauguraldissertation
Zürich

12. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.: Pharmakologie und Toxikologie.
2. Aufl.
Mannheim (1977)

13. GOODMAN and GILMAN'S: The Parmacological Basis of Therapeutics. Sixth Edition.
New York (1980)

14. GRONERT , G.A., THEYE, R.A.: Suxamethonium-induced porcine malignant hyperthermia.
Br. J. Anaesth. 48 513 - 517 (1976)

15. GUT, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Galleabfluß nach verschiedenen Gallengangsanastomosen im Hinblick auf orthotope Lebertransplantationen.
Inaugural-Dissertation.
Tübingen (1983)

16. HAPKE, H.-J., PRIGGE, E.: Herz- und Kreislaufwirkungen von Azaperon (Stresnil^{R}).
Dtsch. tierärztl. Wschr. 79 493 - 516 (1972)

17. HEGGLIN, M., SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Stuttgart (1980)

18. HELL, E.: Untersuchungen zur Pathophysiologie der orthotopen Lebertransplantation am Modell des Hausschweins.
Wien. klin. Wschr. 85, Suppl. 4, 3 - 18 (1978)

19. HEMPEL, V., RICKART, R.: Akute und chronische Wirkung von Halothan auf das endoplasmatische Reticulum der Leberzelle.
in: Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 109.
Hrsg.: Frey, R. et al.

20. HEYKANTS, J. et al.: On the Distribution and Metabolism of Azaperone (R 1929) in the Rat and Pig.
Arzneim.-Forsch. 21 1263 - 1269 (1971)

21. HIRSIG, J., RICKHAM, P. P.: Correspondence
Journal of Pediatric Surgery 13, 560 (1978)

22. HOLLMANN, S. Hrsg.: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Stuttgart (1975)

23. LANG, E.: Über die Anwendung von Azaperone beim Schwein.
Berliner und Münchener tierärztl. Wschr. 83 8, 141 - 143 (1970)

24a LARGIADER, F.: Probleme der Gallenwegsrekonstruktion bei Pankreastransplantation.
in: BOECKL, HELL, STEINER.
Möglichkeit des Leberersatzes.
München (1970)

24. LANGREHR, D., STOLP, W.: Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen.
in: Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40.
Hrsg.: FREY, R. et al.

25. LEUCHT, W., GREGOR, G., STIER, H.: Einführung in die Versuchstierkunde.
Band IV, Das Miniaturschwein.
Jena (1982)

26. LOEWENECK, H.: Der Ductus choledochus. Die Morphologie des Ductus choledochus als Grundlage für tierexperimentelle Untersuchungen am großen Gallengang.
Habilitationsschrift
München (1971)

27. LUKASIK, S., RICHTERICH, R., COLOMBO, J. P.: Der diagnostische Wert der alkalischen Phosphatase, der Leucinaminopeptidase und der gamma-Glutamyltranspeptidase bei Erkrankungen der Gallenwege.
Schweiz. med. Wschr. 98, 81 (1968)

28. MAIER, O., OLDIGS, B., HINSCH, W.: Blut- und Serumwerte des Göttinger Miniaturschweines.
3. Mitteilung.
Zbl. Vet. Med. A. 30. 26 - 39 (1983)

29. MARSHALL, M. et al.: Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen Medizin.
Res. exp. Med., 157, 300 - 316 (1972)

30. MARTINEAU, G., PORTER, K. A., CORMAN, J., LAUNOIS, B., SCHROTER, G. T., PALMER, W., PUTNAM, C. W., GROTH, C. G., HALGRIMSON, C. G., PENN, I., STARZL, T. E.: Delayed biliary duct obstruction after orthotopic liver transplantation.
Surgery 72, 604 - 610 (1972)

31. MÜLLER, G.: Die Galleabflußstörungen nach orthotopen Lebertransplantationen.
Habilitationsschrift.
Tübingen (1980)

32. OLDIGS, B., SCHMIDT, F. W., DOUWES, F.: Blut- und Serumwerte des Göttinger Miniaturschweines.
4. Mitteilung.
Zbl. Vet. Med. A, 31, 46 - 58 (1984)

33. OTTO, K.: Die Gefäße der Gallenblase. Morphologie und Klinik.
Berlin (1973)

34. OVERZIER, C.: Systematik der Inneren Medizin.
Stuttgart (1975)

35. PARKE DAVIS: Ketanest.
Firmenliteratur, Stand 1980
ohne Jahresangabe

36. PUTNAM, C. W., HALGRIMSON, C. G., KOEP, L. and STARZL, T. E.: Progress in liver transplantation.
World J. Surg. 1, 165 - 175 (1977)

37. PUTNAM, C. W. and STARZL, T. E.: Transplantation of the liver.
Surg. Clin. North America 57, 361 - 373 (1977)

38. REICHELT, H. G., BOCKHORN, H.: Hepato-biliäre Sequenz-Szintigraphie.
Chirurg 49, 491 - 495 (1978)

39. RICK, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie.
Berlin (1977)

40. RIEHTBROCK, I.: Zur Frage der Hepatotoxizität von Halothan.
in: Anaesthesiologie und Intensivmedizin Bd. 109.
Hrsg.: FREY, R. et al.

41. SCHMIDT, E., SCHMIDT, F. W.: Kleine Enzym-Fibel.
Boehringer Mannheim
Mannheim (1973)

42. SCHMIDT, E., SCHMIDT, F.W.: γ-Glutamyl-Transpeptidase.
Dtsch. med. Wschr. 98, 1572 (1973)

43. SCHMITZ, Th. et al.: Zur Technik der Intubationsnarkose bei Läuferschweinen.
Zeitschrift f. d. gesamt. experiment. Medizin, 138, 299 - 305 (1964)

44. SCOTT, A. J.: Progress report. Bacteria and disease of the biliary tract.
Gut 12, 487 - 492 (1971)

45. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart (1982)

46. STARZL, T.E., Marchioro, T.L.: Hepatic Transplantation.in: N.A. Michison, J.M. Greep, J.C. Hatinga-Verschure, Hrsg. Organ Transplantation.
Baltimore 1969

47. STARZL, T.E., ISHIKAWA, M., PUTNAM, C.W., PORTER, K.A., PICACHE, R., HUSBERG, B.S., HALGRIMSON, C.G. and SCHRÖTER, G.: Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation, with special reference to survival, resistance to hyperacute rejection, and biliary duct reconstruction.
Transplant. Proc. 6, 129 - 138 (1974)

48. STARZL, T.E., PORTER, K.A., PUTNAM, C.W., SCHRÖTER, G.P.J., HALGRIMSON, C.G., WEIL III, R., HÖLSCHER, M. and REID, H.A.S.: Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients.
Surg. Gynec. Obstet. 142, 487 - 505 (1976)

49. STIER, A.: Zur Biotransformation des Halothan.
in: Anaesthesiologie und Intensivmedizin.
Bd. 109. Hrsg.: Frey, R. et al.

50. SZASZ, G., ROSENTHAL, P., FRITZSCHE, W.:
Die γ-Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im Serum bei hepatobiliären Erkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 94, 1911 (1969)

51. WELLHÖNER, H.H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Berlin (1976)

L e b e n s l a u f

Am 30. August 1947 wurde ich, Wolfgang Nieswandt, als Sohn des Johannes Nieswandt und der Irmgard Nieswandt, geb. Behrendt in Neustadt/Holstein geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule, von 1958 bis 1964 das Staatliche Hindenburg-Gymnasium und von 1964 bis zum Abitur das Staatliche Friedrich-Wilhelm-Gymnasium in Trier.
1966 bis 1969 Englisch- und Pädagogikstudium an der Pädagogischen Hochschule in Trier.
1969 bis 1970 Tätigkeit als Foreign Language Assistant und Sprachstudium in England. Ab Oktober 1970 Weiterführen des Englisch- und Pädagogikstudiums an der Universität Mainz und Aufnahme der Unterrichtstätigkeit.
1974 Bestehen der Zweiten Lehramtsprüfung.

Im Sommersemester 1975 Beginn des Studiums der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und damit Erfüllen des eigentlichen Studienwunsches.
Ärztliche Vorprüfung im August 1977, 1. Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1978, 2. Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1980. Praktisches Jahr (Wahlfach Anaesthesie) am Universitätsklinikum in Tübingen von Oktober 1980 bis September 1981. 3. Teil der Ärztlichen Prüfung am 21. Oktober 1981 in Tübingen.

Approbation als Arzt am 4. Januar 1982. Seit April 1982 Assistent am Zentralinstitut für Anaesthesiologie der Universität Tübingen.